**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**Пульмозим®**

**(Pulmozyme®)**

***Склад:***

*діюча речовина*: dornase alfa;

1 ампула (2,5 мл) розчину для інгаляцій містить дорнази альфа[1] 2,5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; вода для ін'єкцій.

[1)] 1 мг дорнази альфа відповідає 1000 ОД.

**Лікарська форма.** Розчин для інгаляцій.

***Основні фізико-хімічні властивості:*** прозорий безбарвний або дещо жовтуватий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Муколітичні засоби. Дорназа альфа (дезоксирибонуклеаза).

Код АТХ R05C B13.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Рекомбінантна людська ДНаза (дорназа альфа) **–** генно-інженерний варіант природного ферменту людини, що розщеплює позаклітинну ДНК.

Накопичення в'язкого гнійного секрету в дихальних шляхах спричиняє порушення функції зовнішнього дихання і загострення інфекційного процесу. Гнійний секрет містить дуже високі концентрації позаклітинної ДНК **–** в'язкого поліаніону, який вивільняється з лейкоцитів, що руйнуються, та накопичується у відповідь на інфекцію. *In vitro* дорназа альфа гідролізує ДНК у мокроті і суттєво зменшує в'язкість мокроти при муковісцидозі.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування.

Дослідження інгаляційного застосування у щурів і приматів продемонстрували низький відсоток системного всмоктування дорнази альфа: <15 % у щурів і <2 % у мавп. Відповідно до результатів цих досліджень на тваринах, дорназа альфа при застосуванні пацієнтам у вигляді інгаляції аерозолю демонструє низьку системну експозицію. Всмоктування дорнази альфа зі шлунково-кишкового тракту після перорального застосування у щурів є незначним. У нормі ДНаза наявна в сироватці крові людини. Інгаляція дорнази альфа в дозах до 40 мг протягом терміну до 6 днів не призводила до достовірного збільшення концентрації ДНази в сироватці крові порівняно з нормальними ендогенними рівнями. Сироваткова концентрація ДНази не перевищувала 10 нг/мл. Після призначення дорнази альфа по 2500 ОД (2,5 мг) двічі на добу впродовж 24 тижнів середні сироваткові концентрації ДНази не відрізнялися від середніх показників до лікування (3,5 ± 0,1 нг/мл), що свідчить про мале системне всмоктування або малу кумуляцію.

Розподіл.

Дослідження на щурах і мавпах показали, що після внутрішньовенного введення дорназа альфа швидко елімінується з сироватки крові. Початковий об’єм розподілу був подібним до об’єму сироватки в цих дослідженнях.

У хворих на муковісцидоз середня концентрація дорнази альфа у мокроті через 15 хвилин після інгаляції 2500 ОД (2,5 мг) дорівнює приблизно 3 мкг/мл. Після інгаляції концентрація дорнази альфа в сироватці крові швидко зменшується.

Метаболізм.

Очікується, що дорназа альфа метаболізується протеазами, які знаходяться у біологічних рідинах.

Виведення.

Дослідження на щурах і мавпах показали, що після внутрішньовенного введення рекомбінантна людська ДНаза швидко елімінується із сироватки крові. Дослідження внутрішньовенного введення у людини свідчать, що період напіввиведення з сироватки крові становить 3–4 години.

Дослідження на щурах свідчать, що після введення аерозолю період напіввиведення дорнази альфа з легень становить 11 годин. Рівень ДНази у мокроті знижується нижче половини рівня, який спостерігається одразу ж після введення, протягом 2 годин, однак вплив на реологічні властивості мокроти зберігається протягом 12 годин.

Діти.

Препарат Пульмозим® застосовували у дозі 2,5 мг інгаляційно 1 раз на добу протягом 2 тижнів у 98 дітей віком від 3 місяців до 9 років (65 дітей віком від 3 місяців до <5 років, 33 дітей віком від 5 до 9 років). Протягом 90 хвилин після застосування першої дози була отримана рідина при бронхоальвеолярному лаважі. Небулайзер багаторазового застосування Pari Baby (у якому використовується маска для інгаляції замість наконечника) застосовували у пацієнтів, які не змогли продемонструвати здатність вдихати чи видихати через рот протягом усього періоду лікування (54/65 (83%) пацієнтів молодшого віку і 2/33 (6%) пацієнтів старшого віку). Концентрації ДНази з широким діапазоном коливань (від 0,007 до 1,8 мкг/мл) були виявлені в усіх дітей у рідині, отриманій при бронхоальвеолярному лаважі. У середньому через 14 днів інгаляцій концентрації ДНази (середні ± стандартні відхилення) в сироватці крові збільшилися на 1,1 ± 1,6 нг/мл у групі дітей віком від 3 місяців до <5 років та на 0,8 ± 1,2 нг/мл у групі дітей

віком від 5 до 9 років. Частота виникнення гарячки була вищою у дітей молодшої вікової групи порівняно з дітьми старшої вікової групи (41 % та 24 % відповідно). Гарячка є відомим ускладненням бронхоскопії.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Терапія пацієнтів віком від 5 років з муковісцидозом з показником форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) більше 40 % від прогнозованої з метою покращення функції легень.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до дорнази альфа або до будь-якого з компонентів препарату.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Препарат Пульмозим® можна ефективно та безпечно застосувати у поєднанні зі стандартними препаратами для лікування муковісцидозу, такими як антибіотики, бронхолітики, ферменти підшлункової залози, вітаміни, інгаляційні та системні кортикостероїди і анальгетики.

## *Особливості застосування.*

Для забезпечення покращення відстежування препарату Пульмозим®, торговельна назва і номер серії введеної дорнази альфа повинні бути чітко зазначені у медичній карті (документації) пацієнта.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

Безпека дорнази альфа для вагітних жінок не встановлена.

Дослідження на тваринах свідчать про відсутність безпосереднього чи опосередкованого шкідливого впливу на вагітність або ембріофетальний розвиток. Слід виявляти обережність при призначенні дорнази альфа вагітним жінкам.

Годування груддю

При застосуванні дорнази альфа згідно з рекомендаціями щодо дозування спостерігається мінімальна системна абсорбція препарату. У зв’язку з цим не очікується виявлення в грудному молоці у жінок вимірюваних концентрацій дорнази альфа. Однак слід проявляти обережність при призначенні дорнази альфа жінкам, які годують груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.*

Препарат Пульмозим® не має чи має незначний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

2,5 мг дезоксирибонуклеази (відповідає вмісту 1 ампули – 2,5 мл нерозведеного розчину, 2500 ОД) застосовують інгаляційно 1 раз на добу за допомогою небулайзерної системи.

У деяких пацієнтів віком від 21 року кращого ефекту лікування можна досягти при застосуванні добової дози препарату 2 рази на добу.

У більшості пацієнтів оптимальний ефект досягається при постійному щоденному застосуванні препарату Пульмозим®. Дослідження, в ході яких препарат Пульмозим® застосовували у переривчастому режимі, показують, що після припинення терапії покращення функції легень зникає. Тому пацієнтам слід рекомендувати щоденний прийом препарату без перерви.

Пацієнтам слід продовжувати регулярне комплексне лікування, включаючи стандартну схему фізіотерапії грудної клітки.

При загострені інфекції дихальних шляхів застосування препарату Пульмозим® можна продовжувати без будь-якого ризику для пацієнтів.

Безпека та ефективність застосування препарату не встановлені у пацієнтів з ФЖЄЛ менше 40 % від прогнозованої.

*Інструкція щодо поводження з препаратом*

Вміст однієї ампули препарату Пульмозим® по 2,5 мг (2500 ОД) для однократного застосування, що являє собою стерильний розчин для інгаляцій, слід застосовувати інгаляційно один раз на добу, застосовуючи небулайзер.

Препарат Пульмозим® не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинами у небулайзері (див. розділ «Несумісність»).

- Вміст однієї ампули перелити в ємність джет-небулайзера/компресора типу Pari TurboBOY N, складовими частинами якого є небулайзер Pari LC Plus та компресор Pari Turbo Boy N.

Пацієнти, які не можуть дихати ротом протягом усього періоду інгаляції через небулайзер, можуть використовувати небулайзер Pari JuniorBOY N, складовими частинами якого є Pari LC Plus Junior, у тому числі небулайзер Pari LC Plus, маску для обличчя Pari BABY, а також компресор, зручний для застосування дітям.

- Препарат Пульмозим® можна застосовувати разом зі струминним небулайзером/компресорною системою, наприклад, Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, індивідуальним Respirgard/Pulmo-Aide, або AcornII/Pulmo-Aide.

- Препарат Пульмозим® також можна застосовувати разом зі багаторазовим струминним небулайзером/компресорною системою, наприклад, Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy чи Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 чи MobilAire або Porta-Neb.
- Можна застосовувати електронний вібруючий мембранний небулайзер загального призначення Pari eFlow Rapid. Було продемонстровано відповідність між електронним небулайзером eFlow Rapid і струминним небулайзером LC Plus *in vitro* і *in vivo*. Середній розподіл за розмірами крапель аерозолю небулайзера eFlow Rapid є порівнюваним із таким струминного небулайзера LC Plus, що показано нижче, при застосуванні профілю симуляції дихання у дорослих. Масс-медіанний аеродинамічний діаметр (MMAD) становив 4,8 ± 0,4 мкм (n=16) для eFlow Rapid і 4,6 ± 0,4 мкм (n=12) для LC Plus. Геометричне стандартне відхилення (GSD) становило 1,80 ± 0,11 для eFlow Rapid і 2,14 ± 0,04 для LC Plus. Швидкість доставки лікарського засобу становила 380 ± 60 мкг/хв (n=88) для eFlow Rapid і 93 ± 16 мкг/хв (n=40) для LC Plus. Загальна кількість доставленого лікарського засобу становила 567 ± 62 мкг для eFlow Rapid і 570 ± 80 мкг для LC Plus. Небулайзер Pari eFlow Rapid слід застосовувати із засобами для очищення Pari EasyCare, і очищення слід виконувати кожен сьомий цикл розпилення (цикл визначено як розпилення однієї ампули препарату Пульмозим® з наступним очищенням та дезінфекцією у відповідності до інструкцій для застосування небулайзерної системи PARI eFlow Rapid). Застосування небулайзера eFlow Rapid без засобів для очищення EasyCare може призвести до зниження та варіабельності доставки дози.
- Ультразвукові небулайзери можуть бути непридатними для введення препарату Пульмозим®, оскільки вони можуть інактивувати препарат Пульмозим® або мати недопустимі характеристики доставки аерозолю.

Слід дотримуватися інструкції компанії-виробника з експлуатації та догляду за небулайзером і компресором.

*Діти.*

Встановлено безпеку та ефективність препарату Пульмозим® дітям віком від 5 років (див. розділ «Побічні реакції»). Безпека препарату Пульмозим®, інгаляції по 2,5 мг, вивчалася при щоденному застосуванні протягом 2 тижнів 65 пацієнтам із муковісцидозом віком від 3 місяців до < 5 років (див. розділ «Побічні реакції»). Хоча дані клінічних досліджень щодо застосування дітям віком до 5 років обмежені, слід розглянути питання про застосування препарату Пульмозим® дітям із муковісцидозом, які можуть мати потенційну користь для легеневої функції, або дітям із ризиком розвитку інфекції дихальних шляхів.

***Передозування.***

Симптоми передозування препаратом Пульмозим® не встановлені.

Під час клінічних досліджень хворі муковісцидозом отримували інгаляційно до 20 мг препарату Пульмозим® 2 рази на добу (доза, що у 16 разів перевищує рекомендовану добову дозу) протягом 6 днів і по 10 мг 2 рази на добу (доза, що у 8 разів перевищує рекомендовану добову дозу) за переривчастою схемою (двотижневий прийом, двотижнева перерва) впродовж 168 днів. 6 дорослих пацієнтів без муковісцидозу отримали одноразово дорназу альфа внутрішньовенно у дозі 125 мкг/кг з подальшим введенням дорнази альфа підшкірно у дозі 125 мкг/кг через 7 днів протягом двох послідовних 5-денних періодів. При цьому нейтралізуючі

антитіла до дорнази альфа та будь-які зміни в антитілах до двоспіральної ДНК у сироватці крові не були виявлені. Усі вказані дози переносилися добре.

Системна токсичність препарату Пульмозим® не спостерігалася, її виникнення не очікується через незначне всмоктування і короткий період напіввиведення дорнази альфа. У зв'язку з цим необхідність системного лікування передозування малоймовірна (див. розділ «Фармакокінетика»).

***Побічні реакції.***

*Досвід, отриманий у клінічних дослідженнях*

Оскільки клінічні дослідження проводяться за досить різних умов, частота побічних реакцій, яка спостерігалася в клінічних дослідженнях лікарського засобу, не може бути порівняною з частотою в клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, а також може не відображати частоту побічних реакцій, які спостерігалися на практиці.

Описані нижче дані відображають експозицію препарату Пульмозим® у 902 пацієнтів при щоденному застосуванні тривалістю від 2 тижнів та застосуванні один або два рази на добу протягом 6 місяців. Лікарський засіб Пульмозим® вивчали у плацебо-контрольованих та неконтрольованих дослідженнях (n=804 та n=98). У плацебо-контрольованих дослідженнях брали участь пацієнти з форсованою життєвою ємністю легенів ≥ 40 % від прогнозованої (n=643) або з більш поширеним захворюванням легенів із форсованою життєвою ємністю легенів < 40 % від прогнозованої (n=161). Популяція пацієнтів у неконтрольованому дослідженні включала 98 дітей віком від 3 місяців до 10 років із муковісцидозом. Більше половини пацієнтів отримували Пульмозим® по 2,5 мг інгаляційно один раз на добу (n=581), решта пацієнтів (n=321) отримували Пульмозим® по 2,5 мг інгаляційно два рази на добу.

Плацебо-контрольовані дослідження

Дослідження 1 було рандомізованим, плацебо-контрольованим клінічним дослідженням за участю пацієнтів із форсованою життєвою ємністю легенів ≥ 40 % від прогнозованої. У цьому дослідженні понад 600 пацієнтів отримували Пульмозим® один або два рази на добу протягом 6 місяців. Найпоширенішою побічною реакцією (різниця ризику ≥ 5 %) була зміна голосу. Частота найбільш поширених побічних явищ була подібною у пацієнтів, які отримували Пульмозим®, та у пацієнтів, які отримували плацебо, що, ймовірно, відображає наслідки основного захворювання легенів. У більшості випадків реакції, які спостерігалися з більшою частотою, були легкого ступеня, транзиторними за характером та не потребували зміни дозування. В окремих пацієнтів побічні реакції призвели до остаточної відміни препарату Пульмозим®. Частота відміни лікування була подібною для плацебо (2 %) та препарату Пульмозим® (3 %).

Дослідження 2 було рандомізованим, плацебо-контрольованим дослідженням за участю пацієнтів із більш поширеним захворюванням легенів (форсована життєва ємність легенів < 40 % від прогнозованої), які отримували лікування протягом 12 тижнів. У цьому дослідженні профіль безпеки препарату Пульмозим® був подібним до такого у пацієнтів із менш поширеним захворюванням легенів (форсована життєва ємність легенів ≥ 40 % від прогнозованої).

Побічні реакції при лікуванні препаратом Пульмозим® виникають рідко (< 1/1000), у більшості випадків вони легкого ступеня тяжкості, носять скороминущий характер і не потребують

корекції дози.

*З боку органів зору*: кон’юнктивіти.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дисфонія, задишка, фарингіт, ларингіт, риніт (неінфекційної етіології).

*З боку шлунково-кишкового тракту*: диспепсія.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини*: висипання, кропив’янка.

*Загальні розлади:* болі в грудній клітці (плевральні/некардіальні), гарячка.

*Дослідження*: зниження показників функції дихання.

Рівень смертності в контрольованих дослідженнях був подібним у пацієнтів, які отримували плацебо, та у пацієнтів, які отримували Пульмозим®. Причини смерті вказували на прогресування муковісцидозу та включали задишку, зупинку серця, зупинку серця та дихання, легеневе серце, серцеву недостатність, масивне кровохаркання, пневмонію, пневмоторакс та дихальну недостатність.

Неконтрольоване дослідження

Дослідження 3. Безпека препарату Пульмозим®, інгаляції по 2,5 мг, вивчалася при щоденному застосуванні протягом 2 тижнів 98 пацієнтам із муковісцидозом віком від 3 місяців до 10 років (65 осіб віком від 3 місяців до < 5 років, 33 особи віком від 5 до ≤ 10 років). Небулайзер PARI BABY™ для багаторазового використання (в якому використовується маска для обличчя замість мундштука) використовувався для пацієнтів, які були неспроможні зробити вдих або видих ротом під час усього періоду лікування (54/65, 83 % пацієнтів молодшого віку та 2/33, 6 % пацієнтів старшого віку). Загалом характер побічних реакцій був подібним до такого, що спостерігався у плацебо-контрольованих дослідженнях. Кількість пацієнтів, у яких повідомляли про кашель, була більшою у групі молодшого віку порівняно із групою старшого віку (29/65, 45 % порівняно з 10/33, 30 %), а також у більшої кількості пацієнтів повідомляли про кашель середнього або тяжкого ступеня тяжкості (24/65, 37 % порівняно з 6/33, 18 %). Кількість пацієнтів, у яких повідомляли про риніт, була більшою у групі молодшого віку порівняно із групою старшого віку (23/65, 35 % порівняно з 9/33, 27 %), а також у більшої кількості пацієнтів повідомляли про висипання (4/65, 6 % порівняно з 0/33).

Алергічні реакції

Не було повідомлень про анафілаксію, пов’язану із застосуванням препарату Пульмозим®. Спостерігалися кропив’янка від легкого до середнього ступеня тяжкості та шкірні висипання легкого ступеня, які були транзиторними. В усіх дослідженнях у невеликого відсотка (у середньому 2–4 %) пацієнтів, які отримували Пульмозим®, у сироватці крові з’явилися антитіла до препарату Пульмозим®. У жодного з цих пацієнтів не розвинулась анафілаксія. Клінічна значущість наявності в сироватці крові антитіл до препарату Пульмозим® невідома.

Пацієнти, у яких виникають небажані явища, що збігаються із симптомами муковісцидозу, можуть, як правило, безпечно продовжувати застосування препарату Пульмозим®, що підтверджується високим відсотком пацієнтів, які завершили участь у клінічних дослідженнях препарату Пульмозим®.

У клінічних дослідженнях побічні явища, що призвели до повного припинення лікування дорназою альфа, спостерігалися у дуже невеликої кількості хворих, а частота переривання терапії була подібною при застосуванні плацебо (2%) і дорнази альфа (3 %).

Після початку терапії дорназою альфа, як і будь-яким аерозолем, функція легень може дещо зменшитися, а відходження мокроти – збільшитися.

Антитіла до дорнази альфа виявлені менше ніж у 5 % хворих, проте у жодного з цих пацієнтів вони не належали до класу IgE. Покращення показників функції легень відзначалося навіть після появи антитіл до дорнази альфа.

*Післяреєстраційний досвід*

Післяреєстраційні спонтанні повідомлення та проспективно зібрані в обсерваційних дослідженнях дані з безпеки підтверджують, що профіль безпеки відповідає такому, що спостерігався в клінічних дослідженнях.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °С. Одноразова короткотривала дія підвищених температур (протягом ≤ 24 годин до 30 °С) не впливає на стабільність препарату.

**Несумісність.**

Препарат Пульмозим® є водним розчином без буферних властивостей, і його не слід розводити або змішувати з іншими препаратами або розчинами в ємності небулайзера. Змішування цього розчину може призвести до небажаних структурних та/або функціональних змін препарату Пульмозим® або іншого компонента суміші.

**Упаковка.**

По 2,5 мл препарату в безбарвних пластикових ампулах, вироблених методом термоштампування. 6 ампул у захисному контейнері з алюмінієвої багатошарової фольги.

1 контейнер у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

## Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія