1

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pulmozyme 2500 U/ 2,5 ml solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule contient 2500 U (correspondant à 2,5mg) de dornase alfa* par 2,5 ml correspondant à 1000 U/ml ou 1 mg/ml**.

*DNase humaine recombinante I glycosylée phosphorylée produite dans des cellules ovariennes CHO A14.16-1 MSB#757 de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

**1 Unité Genentech/ml = 1 μg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.
Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de plus de 5 ans, qui présentent une capacité vitale forcée (CVF) d'au moins 40% de la valeur théorique, afin d'améliorer la fonction pulmonaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

2,5 mg (ce qui correspond à 2500 U) de désoxyribonucléase I par inhalation une fois par jour.

Quelques patients âgés de plus de 21 ans pourraient bénéficier d'une administration biquotidienne.

La plupart des patients retirent un bénéfice optimal de l'usage quotidien régulier de Pulmozyme. Dans les études au cours desquelles la dornase alfa est administrée de façon intermittente, l'amélioration de la fonction pulmonaire a été perdue à l'arrêt du traitement. C'est pourquoi il faut conseiller aux patients de prendre leur médicament chaque jour sans interruption.

Les patients devraient continuer à suivre leurs soins médicaux réguliers, y compris leur traitement standard de physiothérapie respiratoire.

Chez les patients qui présentent une exacerbation d'une infection des voies respiratoires, l'administration de Pulmozyme peut être poursuivie sans danger.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été démontrées chez les patients présentant une capacité vitale forcée inférieure à 40% de la valeur théorique.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été démontrées chez les patients âgés de moins de 5 ams.

Mode d'administration
Inhalez le contenu d'une ampoule (2,5 ml de solution) non diluée en utilisant un nébuliseur recommandé (voir section 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en section 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité de Pulmozyme : Afin d'améliorer la traçabilité de Pulmozyme, le nom de marque de la dornase alfa administrée et le numéro de lot doivent être clairement enregistrer dans le dossier du patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pulmozyme peut être utilisé de façon efficace et sans danger en même temps que des traitements standard de la mucoviscidose tels qu'antibiotiques, bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques, vitamines, corticostéroïdes pour inhalation ou à usage systémique et analgésiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité de la dornase alfa n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse ou le développement embryofoetale (voir la section 5.3). Il faut rester prudent lorsque la dornase alfa est prescrite à une femme enceinte.

Allaitement
Lors de l'administration de la dornase alfa à l'homme à la dose recommandée, l'absorption systémique est minime ; par conséquent, aucune concentration mesurable de dornase alfa n'est attendue dans le lait maternel. Néanmoins, il convient d'administrer la dornase alfa avec précaution chez la femme qui allaite (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pulmozyme n'a aucun effet ou une influence négligeable sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les données portant sur les effets indésirables reflètent l'expérience acquise en étude clinique et en post-marketing lors de l'utilisation de Pulmozyme à la posologie recommandée.

Les réactions indésirables attribuées à Pulmozyme sont rares (< 1/1000). Dans la plupart des cas, les réactions indésirables sont légères et transitoires de nature et ne nécessitent aucune modification de la posologie de Pulmozyme.

Affections oculaires
Conjonctivite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Dysphonie, dyspnée, pharyngite, laryngite, rhinite (toutes non-infectieuses).

Affections gastro-intestinales
Dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Rash, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Douleur thoracique (pleurétique, non-cardiaque), fièvre.

Investigations
Diminution des tests de la fonction pulmonaire.

Les patients souffrant d'effets indésirables communs à la mucoviscidose peuvent, en général, continuer sans danger l'administration de Pulmozyme, comme prouvé par le pourcentage élevé de patients ayant terminé les études cliniques portant sur Pulmozyme.

Dans les études cliniques, peu de patients ont souffert d'effets indésirables entraînant un arrêt permanent de la dornase alfa, et le taux d'arrêt observé était similaire avec le placebo (2%) et avec la dornase alfa (3%).

Au début du traitement par la dornase alfa, comme avec tout aérosol, la fonction pulmonaire peut décliner et les expectorations peuvent augmenter.

Moins de 5% des patients traités par la dornase alfa ont développé des anticorps à la dornase alfa et aucun d'eux n'a développé d'anticorps IgE à la dornase alfa. Une amélioration des tests de la fonction pulmonaire est encore survenue même après le développement d'anticorps à la dornase alfa.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage n'ont pas été étudiés.
Au cours des études cliniques, les patients atteints de mucoviscidose ont inhalé jusqu'à 20 mg de Pulmozyme deux fois par jour (16 fois la dose quotidienne recommandée) sur une période pouvant aller jusqu'à 6 jours et 10 mg, 2 fois par jour (8 fois la dose recommandée) de façon intermittente, 2 semaines sur 4, pendant 168 jours. Six patients adultes non atteints de mucoviscidose ont reçu par voie intraveineuse une dose unique de 125 µg/kg de dornase alfa, suivie 7 jours plus tard par 125 µg/kg par voie sous-cutanée pendant deux périodes consécutives de 5 jours, sans que soient détectés ni des anticorps neutralisant anti-DNase, ni aucune modification des anticorps sériques dirigés contre la double-hélice d'ADN. Tous ces schémas d'administration ont été bien tolérés.

Aucune toxicité systémique de Pulmozyme n'a été observée, et cela n'est pas attendu dans la mesure où l'absorption de la dornase alfa est faible et sa demi-vie sérique courte. Il est donc peu probable que le traitement systémique d'un surdosage soit nécessaire (voir la rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : système respiratoire, ATC code : R 05 C B13

Mécanisme d'action
La DNase humaine recombinante I ou rhDNase (dornase alfa), glycoprotéine phosphorylée, est une forme, obtenue par manipulation génétique, d'une enzyme naturellement présente chez l'être humain qui clive l'ADN extracellulaire.

La rétention de sécrétions purulentes visqueuses dans les voies respiratoires contribue à une diminution de la fonction pulmonaire et à des exacerbations infectieuses. Les sécrétions purulentes contiennent de très fortes concentrations d'ADN extracellulaire, polyanion visqueux libéré lors de la dégénérescence des leucocytes qui s'accumulent en cas d'infection. In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN dans l'expectoration et réduit fortement la viscosité et l'élasticité des expectorations en cas de mucoviscidose.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité ont été établies lors d'études en double aveugle contrôlées contre placebo (Z0342/Z0343) chez des patients âgés de plus de 5 ans et avec une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 40 % de la valeur prédite, recevant 2,5 mg de Pulmozyme une fois ou deux fois par jour pendant 24 semaines. Au total, 968 patients (âge moyen de 19 ans) avec une CVF initiale moyenne de 78% ont été randomisés dans ces essais.
Une autre étude en double aveugle contrôlée contre placebo (Z0713) a évalué l'effet de Pulmozyme (2.5 mg une fois par jour pendant 2 ans) sur la fonction pulmonaire chez des patients jeunes (6 à 11 ans) avec un niveau minimum d'atteinte pulmonaire défini par une CVF > 85% de la valeur prédite. Au total, 474 patients (âge moyen de 8,4 ans) avec une CVF initiale moyenne de 102,3% ont été randomisés dans cet essai.
Les résultats des principaux critères sont fournis dans les tableaux ci-après. Une augmentation significative du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) a été observée en début de traitement par Pulmozyme et s'est estompée dans le temps, en particulier après la première année de traitement ; cependant, la différence par rapport au placebo est restée statistiquement significative. Pulmozyme a réduit le risque relatif d'exacerbations des signes respiratoires nécessitant des antibiotiques par voie parentérale d'environ 30% ; cette diminution n'était pas corrélée à l'amélioration de la VEMS mesurée pendant les premières semaines de traitement.

Etudes Z0342/Z0343		**Placebo**	**2,5mg une fois par jour**	**2,5mg deux fois par jour**
		N = 325	N = 322	N = 321
VEMS (% prédit)	% moyen de changement par rapport à l'initial			
	Jour 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Semaine 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Total	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% de patients avec exacerbations	au-delà de 24 semaines	43%	34%	33%
	Risque relatif (95% IC)		0,73 (0,57 - 0,94)	0,71 (0,55 - 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Etude Z0713		**Placebo**	**2,5mg une fois par jour**
		N = 235	N = 237
Spirométrie	changement moyen par rapport à l'initial (à 96 semaines)		
VEMS (% prédit)		- 3,10	0,03
			p = 0,008
CVF (% prédit)		- 2,88	- 2.23
			p = 0,54
$DEM_{25-75\%}$ (% prédit)		- 4,05	3.83
			p = 0,0008
% de patients avec exacerbations	au-delà de 96 semaines	24%	17%
	Risque relatif (95% IC)		0,66 (0,44 - 0,996)
			p = 0,048

$DEM_{25-75\%}$: Débit expiratoire maximal 25-75%

L'analyse post-hoc des données suggère que les effets de Pulmozyme sur les exacerbations des signes respiratoires pourraient être plus faibles chez les patients plus âgés (>21 ans) que chez les patients plus jeunes, et qu'une administration deux fois par jour pourrait être requise chez les patients plus âgés. Le pourcentage de patients plus âgés développant des exacerbations au-delà de 24 semaines a été de 44% sous placebo, et respectivement de 48% et 39% sous Pulmozyme 2,5 mg une fois par jour et deux fois par jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'administration par inhalation chez le rat et les primates montre un faible pourcentage de résorption systémique de la dornase alfa : < 15 % chez le rat et < 2 % chez le singe. Conformément aux résultats de ces études chez l'animal, la dornase alfa administrée chez le patient sous forme d'aérosol montre une résorption systémique faible.

Chez le rat, la résorption de dornase alfa à partir de l'appareil gastro-intestinal suite à l'administration orale est négligeable.

La DNase est normalement présente dans le sérum humain. L'inhalation jusqu'à six jours de doses de dornase alfa allant jusque 40 mg n'entraîne pas d'élévation significative des concentrations sériques de DNase par rapport aux taux endogènes normaux. Il n'a pas été observé d'augmentation de concentration sérique de Dnase supérieure à 10 ng/ml. Après l'administration de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa deux fois par jour pendant vingt-quatre semaines, les concentrations sériques moyennes de DNase ne sont pas différentes des valeurs de base moyennes d'avant le traitement (3,5±0,1 ng/ml), ce qui suggère une résorption systémique ou une accumulation faibles.

Distribution
Des études chez le rat et le singe ont montré que, suite à l'administration intraveineuse, la dornase alfa était rapidement éliminée du sérum. Dans ces études, le volume initial de distribution était similaire au volume sérique.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'inhalation de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa entraîne, dans les 15 minutes, une concentration moyenne de dornase alfa dans l'expectoration d'approximativement 3 µg/ml. Après l'inhalation, les concentrations de dornase alfa dans les expectorations diminuent rapidement.

Biotransformation
Il est probable que la dornase alfa soit métabolisée par des protéases présentes dans les fluides biologiques.

Elimination
Des études chez le rat et le singe ont montré que, après administration par voie intra-veineuse, la rhDNase est rapidement éliminée du sérum. Des études chez l'homme après administration par voie intra-veineuse suggèrent que la demi-vie d'élimination au niveau sérique est de 3 à 4 heures. Au cours d'études menées chez le rat, la demi-vie d'élimination de la dornase alfa au niveau pulmonaire lorsqu'elle a été administrée sous forme d'aérosol par voie inhalée était de 11 heures. Chez l'homme, les taux de rhDNase dans le mucus bronchique ont diminué de moitié dans les 2 heures par rapport aux taux détectés immédiatement après l'administration, mais les effets sur la rhéologie des expectorations ont persisté au-delà de 12 heures.

Population pédiatrique
Pulmozyme, 2,5 mg pour inhalation, a été administré chaque jour pendant 2 semaines à 98 patients âgés de 3 mois à 9 ans (65 patients de 3 mois à <5 ans, 33 patients de 5 à 9 ans), avec recueil du fluide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans les 90 minutes suivant la 1ère dose. Le nébuliseur réutilisable Pari Baby (qui utilise un masque facial au lieu d'un embout buccal) était utilisé pour les patients incapables d'inhaler ou d'exhaler par la bouche pendant la totalité de la période de traitement (54/65 soit 83% des patients les plus jeunes, et 2/33 soit 6% des patients les plus âgés). Les concentrations de DNase dans le LBA étaient détectables pour tous les patients mais présentaient une forte variabilité, de 0,007 à 1,8 µg/ml. Sur une exposition moyenne de 14 jours, les concentrations sériques en DNase (moyenne ± écart-type) ont augmenté de 1,1 ± 1,6 ng/ml pour le groupe âgé de 3 mois à < 5 ans, et de 0,8 ± 1,2 ng/ml pour le groupe âgé de 5 à 9 ans. L'apparition de fièvre s'est révélée plus fréquente dans le groupe plus jeune que dans le groupe plus âgé (respectivement 41% et 24%) ; la fièvre est une complication connue de la bronchoscopie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques basées sur les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour la santé humaine.

Au cours d'une étude réalisée chez les singes cynomolgus femelles allaitant, recevant de fortes doses de dornase alfa par voie IV (100 µg/kg en bolus suivi par 80 µg/kg/heure pendant 6 heures), de faibles concentrations ont été retrouvées dans le lait maternel (<0,1% des concentrations mesurées dans le sérum maternel de ces singes).

Lors d'une étude de toxicité par inhalation de 4 semaines chez les rats juvéniles, l'administration des doses de 0, 51, 102 et 260 µg/kg/jour au niveau des voies aériennes inférieures a commencé 22 jours après la mise bas. La dornase alfa a été bien tolérée et aucune lésion n'a été observée au niveau de l'appareil respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Pulmozyme est une solution aqueuse non tamponnée et ne devrait pas être dilué ou mélangé avec d'autres médicaments ou solutions dans la chambre du nébuliseur. Un tel mélange pourrait entraîner des modifications indésirables structurelles et/ou fonctionnelles de Pulmozyme ou de l'autre produit ajouté.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2-8°C.
Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une seule exposition brève à des températures élevées (jusqu'à 24 heures à des températures allant jusque 30°C) n'a pas d'effet sur la stabilité du produit.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml de solution pour inhalation par nébuliseur dans une ampoule (plastique polyéthylène de faible densité).
Emballages de 6 et 30 ampoules.

Les différents emballages ne sont pas tous mis sur le marché.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contenu d'une ampoule à usage unique de 2,5 mg (2500 U) de Pulmozyme solution stérile pour inhalation devrait être inhalé une fois par jour en utilisant un nébuliseur à jet recommandé.

Pulmozyme ne sera pas mélangé à d'autres médicaments ou solutions dans le nébuliseur (voir la section 6.2).

- Pulmozyme peut être utilisé avec un nébuliseur à jet avec compresseur tel que le Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, l'Airlife Misty/Pulmo-Aide, le Respirgard/Pulmo-Aide personnalisé ou l'Acorn II/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme peut aussi être utilisé avec un nébuliseur à jet avec compresseur réutilisable tel que le Pari LL/Inhalierboy, le Pari LC/Inhalierboy ou le Master, l'Aiolos/2 Aiolos, le Side Stream/CR50 ou le MobilAire ou le Porta-Neb.
- Le nébuliseur Pari eFlow Rapid, nébuliseur à membrane vibrante électronique, peut être utilisé. La parité entre le nébuliseur électronique eFlow Rapid et le nébuliseur à jet LC Plus
  a été démontrée in vitro et in vivo. La distribution moyenne de taille des gouttelettes
  de l'aérosol généré par le nébuliseur eFlow Rapid par rapport au nébuliseur à jet LC Plus est montrée ci-dessous, en utilisant un profil de simulateur de souffle adulte. Le diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) était de 4,8 ± 0,4 µm (n = 16) pour le eFlow Rapid et de 4,6 ± 0,4 µm (n = 12) pour le LC Plus. L'écart-type géométrique (GSD) était de 1,80 ± 0,11 pour le eFlow rapide et de 2,14 ± 0,04 pour le LC Plus. La vitesse de délivrance des médicaments était de 380 ± 60 µg/min (n = 88) pour le eFlow Rapid et de 93 ± 16 µg/min
  (n = 40) pour le LC Plus. La totalité de médicament délivré était de 567 ± 62 µg pour le eFlow Rapid et de 570 ± 80 µg pour le LC Plus. Le nébuliseur eFlow Pari Rapid doit être utilisé avec le l'accessoire de nettoyage Pari EasyCare et le nettoyage doit être effectué après chaque cycle de sept nébulisations (un cycle étant défini comme une nebulisation d'une seule ampoule de Pulmozyme suivie d'un nettoyage et d'une désinfection conformément à la notice d'utilisation du nébuliseur Pari eFlow Rapid). L'utilisation du nébuliseur eFlow Rapid, sans l'accessoire de nettoyage EasyCare peut conduire à la délivrance de doses plus faibles et plus variables.
- Les nébuliseurs ultrasoniques peuvent ne pas convenir pour la pulvérisation de Pulmozyme car ils peuvent inactiver Pulmozyme ou produire des aérosols dont les caractéristiques de la délivrance sont inacceptables.

Les instructions du fabricant pour l'utilisation et la maintenance du nébuliseur et du compresseur doivent être suivies.
Il n'est pas nécessaire d'empêcher que l'aérosol se dissipe dans l'air.
Les ampoules Pulmozyme sont à usage unique seulement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Roche S.A. - rue Dante 75 - B-1070 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pulmozyme 2500 U/ 2,5 ml solution pour inhalation par nébuliseur : BE167002 / LU : 0178/09060393 (numéro national : 0203082)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21.10.94
Date de dernier renouvellement : 11.03.09

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2024