

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PULMOZYME 2.5 mg/2.5 ml inhalasyon solüsyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 2.5 mg dornaz alfa

PULMOZYME tek kullanımlık ampullerde temin edilmektedir. Her bir ampul, her 2.5 ml'de 1000 U/ml veya 1 mg/ml'ye eşdeğer miktarda 2.5 mg (2500 U) dornaz alfa (Rekombinant İnsan Deoksiribonükleaz (rhDNaz)) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon solüsyonu

Steril, berrak, renksiz ila açık sarı renkte sulu çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pulmoner fonksiyonu düzeltmek amacıyla, Zorlu Vital Kapasitesi (ZVK) beklenenin %40'ından fazla olan kistik fibrozisli hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez inhalasyon yolu ile 2.5 mg dornaz alfadır.

21 yaşın üzerindeki bazı hastalar, günde iki kez uygulanan dozlardan yarar görebilirler.

Hastaların çoğu PULMOZYME'in düzenli günlük kullanımından optimal yarar görmüşlerdir. PULMOZYME'in aralıklı olarak verildiği çalışmalarda, pulmoner fonksiyondaki düzelme tedavinin sonlanması ile birlikte ortadan kalkmıştır. Bu nedenle, hastalara ilaçlarını her gün düzenli olarak almaları söylenmelidir.

Hastalar standart göğüs fizyoterapisi programını da içeren normal tıbbi tedavilerini sürdürmelidirler.

Solunum yolu enfeksiyonu şiddetlenmesi yaşayan hastalarda, uygulamaya güvenle devam edilebilir.

Uygulama şekli:

Önerilen bir jet nebulizör/kompresör sistemi kullanılarak seyreltilmemiş bir 2.5 ml'lik ampul solüsyonunun içeriği inhale edilir (bkz. bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

3 aydan büyük çocuklarda yapılan güvenlilik çalışmalarına karşın, 5 yaşın altındaki çocuklarda PULMOZYME kullanımına ait sınırlı deneyim vardır (bkz. bölüm 6.6).

Geriatrik popülasyon:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Diğer:

Zorlu Vital Kapasiteleri (ZVK) beklenenin %40'ından az olan hastalarda etkililik ve güvenlilik henüz belirlenmemiştir. Bu hastalarda sistemik antibiyotik tedavisi gerekir ve domaz alfa respiratuvar infeksiyon gelişmesini anlamlı düzeyde azaltır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Domaz alfa veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda PULMOZYME kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bilinen özel bir kullanım uyarısı veya önlemi bulunmamaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PULMOZYME, antibiyotikler, bronkodilatörler, pankreatik enzimler, vitaminler, inhalasyon yoluyla veya sistemik olarak verilen kortikosteroidler ve analjeziklerden oluşan standart kistik fibrozis tedavisi ile birlikte etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Domaz alfa için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin iyi kontrollü yeterince klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Domaz alfa önerilen doz doğrultusunda insanlara verildiğinde, asgari sistemik emilim olmaktadır; bu nedenle insan sütünde ölçülebilir domaz alfa konsantrasyonları beklenmemektedir. Ancak domaz alfa, emziren bir kadına dikkatli uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Sıçanlardaki domaz alfa çalışmalarında, fertilite bozukluğuna dair bir kanıt elde edilmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastaların araç ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

PULMOZYME ile ilgili advers reaksiyonlar seyrek ($\geq 1/10.000 - \leq 1/1.000$). Çoğu olayda, advers reaksiyonlar hafiftir ve kendiliğinden geçer ve PULMOZYME dozunda ayarlama gerektirmezler.

Göz hastalıkları:

Seyrek: Konjonktivit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları:

Seyrek: Disfoni, dispne, farenjit, larenjit, rinit (enfeksiyöz olmayan)

Gastrointestinal hastalıkları:

Seyrek: Dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Döküntü, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Seyrek: Göğüs ağrısı (plöritik/kardiyak olmayan), ateş

Araştırmalar:

Seyrek: Pulmoner fonksiyon testlerinde azalma

PULMOZYME ile yapılan klinik çalışmaları tamamlayan hastaların büyük çoğunluğundan elde edilen verilere dayanılarak, kistik fibrozisin neden olabileceği yan etkilerin görüldüğü hastalar genel olarak PULMOZYME kullanımına güvenle devam edebilirler.

Klinik çalışmalarda, az sayıda hasta dornaz alfanın sürekli kesilmesine neden olan yan etkiler yaşamıştır ve ilacın kesilme oranının plasebo (%2) ile dornaz alfa (%3) arasında benzer olduğu gözlenmiştir.

Dornaz alfa tedavisinin başlamasıyla, diğer aerosollerle olduğu gibi, pulmoner fonksiyon azalabilir ve balgam salgısı artabilir.

Dornaz alfa ile tedavi edilen hastaların %5'inden azında dornaz alfaya karşı antikor gelişmiştir ve bu hastalardan hiçbirinde dornaz alfaya karşı IgE antikor gelişmemiştir. Dornaz alfaya karşı antikor gelişmesinden sonra da pulmoner fonksiyon testlerinde düzelme devam etmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

2 hafta boyunca uygulanan günlük PULMOZYME inhalasyonunun güvenliliği, 3 aylık ila 5 yaşından küçük 65 hastada ve 5 ila 10 yaş arasındaki 33 hastada karşılaştırılmıştır (bkz. bölüm 5.2). Öksürüğü advers olay olarak bildiren hastaların sayısı, orta ila şiddetli öksürük bildiren hasta sayısında olduğu gibi (%18'e (6/33) kıyasla %37 (24/65)), daha büyük yaş grubuna kıyasla küçük yaş grubunda daha fazla olmuştur (%30'a (10/33) kıyasla %45 (29/65)). Diğer advers olaylar hafif ila orta şiddette seyretmiştir. Rinit bildiren hastaların sayısı da (%27'ye (9/33) kıyasla %35 (23/65)), döküntü bildiren hastaların sayısında olduğu gibi (%0'a (0/33) kıyasla %6 (4/65)), daha küçük yaş grubunda daha yüksek olmuştur. Advers olayların niteliği, PULMOZYME ile yapılan daha büyük çalışmalarda görülenler ile benzer olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası spontan deneyim raporları ile gözlem çalışmalarından derlenen güvenlilik verileri, güvenlilik profilinin klinik çalışmalarda tanımladığı gibi olduğunu doğrulamaktadır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

PULMOZYME'in doz aşımından kaynaklanan etkileri belirlenmemiştir. Kistik fibrozis hastaları, 6 güne varan sürelerde günde iki kez 20 mg'a kadar (önerilen günlük dozun 16 katı) ve 168 gün boyunca aralıklı olarak (2 hafta tedavili / 2 hafta tedavisiz) günde iki kez 10 mg (önerilen dozun 8 katı) PULMOZYME almışlardır. Kistik olmayan fibrozis hastası 6 yetişkin, DNaz nötralizan antikorları gelişmeden veya çift zincirli DNA'ya karşı serum antikorlarında herhangi bir değişiklik belirlenmeden, 125 mikrogram/kg'lık tek doz intravenöz dornaz alfa ve 7 gün sonrasında 2 ardışık 5 günlük dönemde 125 mikrogram/kg'lık subkütanöz dornaz alfa almışlardır. Tüm bu dozlar iyi tolere edilmiştir.

PULMOZYME'in sistemik toksisitesi gözlenmemiştir ve dornaz alfanın zayıf emilim ve kısa serum yarılanma ömrüne bağlı olarak toksisite oluşması beklenmemektedir. Bu nedenle aşırı dozun sistemik tedavisinin yapılması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Solunum sistemi (Mukolitikler). ATC kodu: R05CB13

Etki mekanizması:

Rekombinant insan DNaz'ı, doğal olarak bulunan ve ekstraselüler DNA'yı parçalayan bir insan enziminin genetik mühendisliği yöntemi ile yapılmış şeklidir.

Viskoz pürülan sekresyonların solunum yollarında birikimi, pulmoner fonksiyonların azalmasına ve enfeksiyonların şiddetlenmesine katkıda bulunur. Pürülan sekresyonlar, enfeksiyona cevap olarak biriken, dejenere lökositlerden salıverilen ve viskoz bir polianyon olan ekstraselüler DNA'yı çok yüksek miktarda içerir. *In vitro* ortamda dornaz alfa, balgamdaki DNA'yı hidrolize eder ve kistik fibrozis balgamının viskoelastisitesini büyük oranda değiştirir.

Klinik/Etkinlik çalışmaları:

PULMOZYME, farklı şiddette akciğer hastalığı bulunan farklı yaşlardaki kistik fibrozis hastalarında araştırılmıştır. Çoğu çalışma çift- kör ve plasebo kontrollü olmuştur ve tüm hastalar, hekimlerinin gerekli gördüğü eş zamanlı tedaviler almışlardır.

Zorlu vital kapasitesi beklenenin %40'ından fazla olan 5 yaşın üzerindeki hastalar:

Pulmo-Aide kompresörü ile birlikte Hudson T Up-draft II nebulizörü aracılığıyla günde bir veya iki kez uygulanan 2.5 mg PULMOZYME, yaştan ve zorlu vital kapasitenin başlangıç değerinden bağımsız olarak, solunum yolu enjeksiyonunun ilk alevlenmesinin (parenteral antibiyotik gerektiren enfeksiyonlar) sıklığını azaltmıştır ve plaseboya kıyasla ortalama zorlu ekspiratuvar volüm (ZEV₁) değerini iyileştirmiştir.

PULMOZYME günde bir ve iki kez kullanım dozu ile, solunum yolu enfeksiyonunun alevlenmesinin rölatif riskini sırasıyla %27 ve %29 oranında azaltmıştır (bkz. Tablo 1). Eldeki verilerin alt analizi, PULMOZYME'in solunum yolu alevlenmesine etkisinin, daha küçük yaşta hastalara oranla büyük yaşta hastalarda (>21 yaş) daha az olabileceğini ve daha büyük yaşta hastalarda günde iki dozun gerekebileceğini göstermektedir. Zorlu vital kapasite başlangıç değeri >%85 olan hastalar, günlük iki dozdan yarar görebilmektedir (bkz. Tablo 1). PULMOZYME tedavisi gören hastalarda, solunum yolu enfeksiyonlarının alevlenme riskinde azalma gözlenmiştir ve bu azalma 6 aylık çalışma dönemi boyunca devam etmiştir ve tedavinin ilk 2 haftası boyunca zorlu ekspiratuvar volümde iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir.

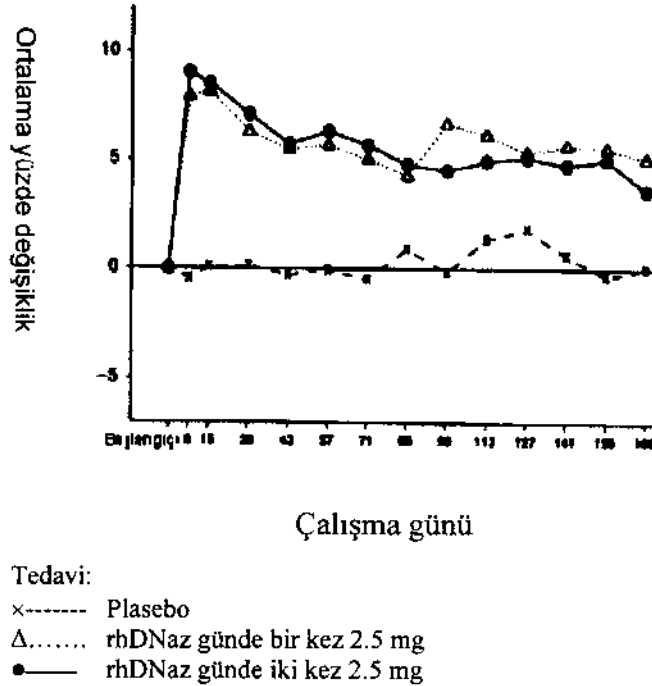
Tablo 1 Kontrollü bir çalışmada parenteral antibiyotik gerektiren ilk solunum yolu enfeksiyonunun oluşma sıklığı

	Plasebo n=325	2.5 mg günde bir kez n=322	2.5 mg günde iki kez n=321
Enfeksiyonlu hastaların yüzdesi	%43	%34	%33
Rölatif risk (plaseboya kıyasla)		0.73	0.71

	Plasebo n=325	2.5 mg günde bir kez n=322	2.5 mg günde iki kez n=321
p-değeri (plaseboya kıyasla)		0.015	0.007
Yaşa ve ZVK'nin başlangıç değerine göre alt gruplar			
Yaş			
5-20 yaş	%42 (201)	%25 (199)	%28 (184)
21 yaş ve üzeri	%44 (124)	%48 (123)	%39 (137)
ZVK başlangıç değeri			
%40-85, beklenen	%54 (194)	%41 (201)	%44 (203)
>%85, beklenen	%27 (131)	%21 (121)	%14 (118)

PULMOZYME'e başladıktan sonraki 8 gün içerisinde, günde bir ve iki kez tedavi edilenlerde ortalama zorlu ekspiratuvar volüm başlangıç değeri sırasıyla %7.9 ve %9.0 oranlarında artmıştır. 6 ay boyunca gözlenen genel ortalama zorlu ekspiratuvar volüm (ZEV₁), günde bir ve günde iki dozlarda, başlangıç değerinden %5.8 ve %5.6 oranında artmıştır. Plasebo uygulananlar pulmoner fonksiyon testlerinde kayda değer ortalama değişiklikler göstermemiştir (bkz. Şekil 1).

Şekil 1 Zorlu vital kapasitesi beklenenin >%40 olan ve 5 yaşından büyük hastalarda başlangıç ZEV₁'de ortalama yüzde değişikliği

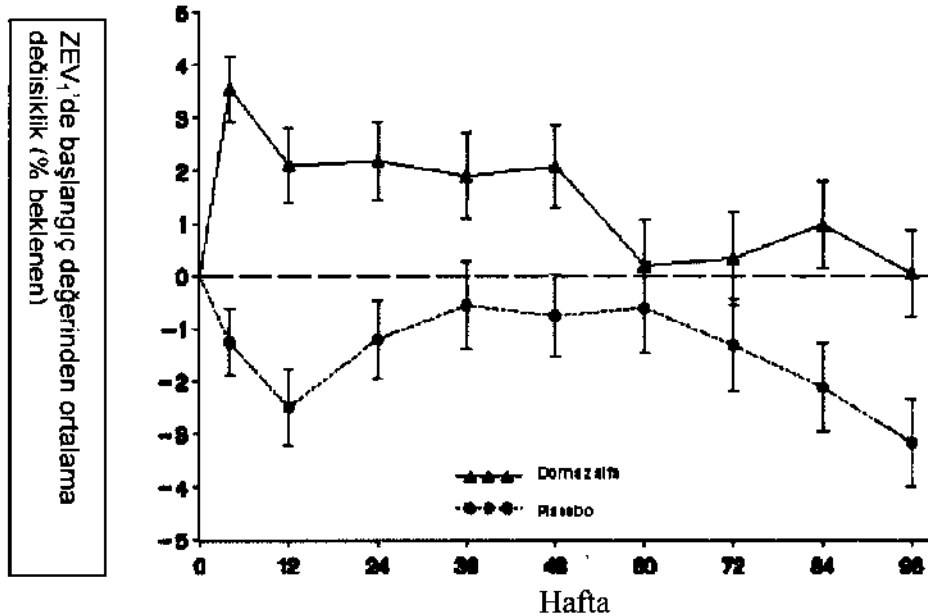


PULMOZYME kistik fibrozisle ilgili semptom skorundaki değişiklik, hastanede kalış süresi, dispne skoru (günde bir kez), sağlıklı olma skorundaki (günde bir kez) değişiklik ve hastalığa bağlı olarak evde geçirilen zaman ile belirlenen yaşam kalitesini de iyileştirmiştir.

Zorlu vital kapasitesi beklenenin %85'inden fazla olan 6-10 yaşındaki hastalar:

2 yıl boyunca günde bir kez PortaNeb kompresörü ile Double SideStream nebulizörü aracılığıyla uygulanan 2.5 mg PULMOZYME tedavisi sonrasında, plaseboya kıyasla PULMOZYME ile tedavi edilen hastalardaki ZEV₁ için gözlenen tedavi yararı beklenenin %3.2±1.2 üzerinde olmuştur (p=0.006). ZEV₁'de artış, tedavinin 48. haftasına kadar gözlenmiştir; 2. yılda kontrol grubundaki hastalar başlangıç değerinden ortalama bir düşüş yaşarken PULMOZYME ile tedavi edilen hastaların ZEV₁'i başlangıç değerini korumuştur (bkz. Şekil 2).

Şekil 2 Zorlu vital kapasitesi beklenenin >%85 olan 6-10 yaşındaki hastalarda başlangıç ZEV₁'de ortalama mutlak değişiklik



Bu popülasyonda, ZVK değerlerindeki fark (0.7±1.0, p=0.51) anlamlı değilken, plaseboya kıyasla PULMOZYME ile tedavi edilen hastalarda FEF₂₅₋₇₅ (7.9±2.3, p=0.008)'te daha büyük yarar bildirilmiştir.

Solunum yolu enfeksiyonu alevlenme riski, PULMOZYME ile tedavi edilen hastalarda %34 azalmıştır (p=0.048). Alt analizlerde, 4. haftada bu yanıt ile ZEV₁'deki değişiklik arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

Zorlu vital kapasitesi beklenenin %40'ından az olan hastalar:

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, 12 haftalık günde tek doz 2.5 mg PULMOZYME tedavisinin bu hasta popülasyonunda ZEV₁ ve ZVK'yi anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir. Başlangıç ZEV₁ ve ZVK değerlerinde rölatif artış, PULMOZYME grubunda sırasıyla %9.4 ve %12.4, plasebo grubunda sırasıyla %2.1 ve %7.3 olmuştur (p<0.01). 14 günlük çift kör, plasebo kontrollü ikinci bir çalışmada tedaviler arasında fark bulunamamıştır,

ancak tüm hastalar günde iki kez 2.5 mg PULMOZYME aldıklarında, 6 aylık açık uzatma süresi boyunca ZEV₁ ve ZVK'de devamlı iyileşmeler belirlenmiştir.

Bu popülasyonda pulmoner alevlenme riskinde değişiklik saptanmamıştır ve bu parametrede herhangi bir fark belirlemek için 12 haftalık çift kör çalışmanın gücü geriye dönük olarak sadece %40 olarak hesaplanmıştır.

5 yaşından küçük hastalar:

Farmakokinetik veriler, Proneb (=PariBoy) kompresör ile Pari Baby tekrar kullanılabilir nebulizör aracılığıyla 2.5 mg PULMOZYME uygulamasının, aynı kompresör ile Pari LC Plus nebulizörün, PULMOZYME'e yanıt verdiği önceden gösterilmiş yaşı daha büyük çocukların akciğerlerine olduğu gibi, 5 yaşından küçük hastaların akciğerlerinde benzer DNaz konsantrasyonları oluşturduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.2).

Bu popülasyondaki güvenilirlik, 4.8 İstenmeyen etkiler bölümünde anlatılmıştır.

5 yaşından küçük hastalarda klinik etkililik çalışmaları yapılmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Sıçanlarda ve primatlarda yürütülen inhalasyon çalışmaları, dornaz alfa için düşük sistemik emilim yüzdesi göstermiştir (sıçanlar için <%15 ve maymunlar için <%2). Bu hayvan çalışmalarının sonuçları ile uyumlu olarak, hastalara inhalasyon aerosolü şeklinde verilen dornaz alfanın sistemik etkisinin çok düşük olduğu izlenmektedir.

Sıçanlara yapılan oral uygulamayı takiben, gastrointestinal yoldan dornaz alfa emilimi önemsiz miktarlarda olmuştur.

DNaz normalde insan serumunda bulunur. 6 güne kadar, 40 mg'a varan dozlarda rhDNaz inhalasyonu, DNaz konsantrasyonlarında normal endojen düzeylerin üzerine önemli bir artış ile sonuçlanmamıştır. Serum DNaz konsantrasyonlarında 10 ng/ml'nin üzerinde yükselme görülmemiştir. 24 hafta süreyle günde iki kez 2.5 mg dornaz alfa verilmesinden sonra ortalama serum DNaz konsantrasyonları, düşük sistemik emilim veya birikimi düşündürür şekilde tedavi öncesindeki 3.5 ± 0.1 ng/ml'lik başlangıç değerlerinden farklı olmamıştır.

Dağılım:

Sıçanlar ve maymunlardaki çalışmalar, intravenöz uygulama sonrasında dornaz alfanın serumdan hızlıca temizlendiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda başlangıç dağılım hacmi, serum hacmine benzer olmuştur.

2.5 mg dornaz alfa inhalasyonu, kistik fibrozis hastalarında 15 dakika içinde, balgamdaki ortalama dornaz alfa konsantrasyonunun yaklaşık olarak 3 mikrogram/ml düzeyine çıkmasına neden olur. İnhalasyondan sonra balgamdaki dornaz alfa konsantrasyonları hızla düşer.

Biyotransformasyon:

Dornaz alfanın, biyolojik sıvılarda yer alan proteazlar tarafından metabolize edilmesi beklenmektedir.

Eliminasyon:

İnsanlarda yapılan intravenöz çalışmalar, serumdan 3-4 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü olduğunu düşündürmektedir. Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan çalışmalar, intravenöz uygulama sonrasında DNaz'ın serumdan hızlıca temizlendiğini göstermiştir.

Sıçanlarla yürütülen çalışmalar, aerosol uygulama sonrasında dornaz alfanın akciğerlerden eliminasyon yarılanma ömrünün 11 saat olduğuna işaret etmektedir. İnsanlarda, balgam DNaz seviyeleri uygulamadan 2 saat sonra saptanaların yarısına düşmüştür fakat balgam reolojisi üzerindeki etkileri 12 saatin ötesinde devam etmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

PULMOZYME, 3 ay ile 9 yaş arası kistik fibrozis hastalarında, 2 haftalık açık-etiketli bir çalışma ile değerlendirilmiştir. 2.5 mg PULMOZYME, inhalasyon yolu ile 3 aylık ila 10 yaş arasındaki 98 hastaya günlük olarak uygulanmış (3 ay ila 5 yaş arasındaki 65 hasta, 5 ila 10 yaş arasındaki 33 hasta) ve ilk dozdan sonraki 90 dakika içerisinde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı alınmıştır. Tüm tedavi dönemi süresince oral yolla nefes alıp veremeyen hastalarda, Pari Baby yeniden kullanılabilir nebulizörden (ağızlık yerine yüz maskesi kullanan) yararlanılmıştır (Daha küçük yaştaki hastaların %83'ü (54/65) ve daha büyük yaştaki hastaların %6'sı (2/33)). BAL DNaz konsantrasyonları tüm hastalarda saptanabilir düzeyde olmuştur ancak 0.007 ila 1.8 mikrogram/ml arasında geniş bir aralık göstermiştir. Ortalama 14 günlük maruziyette, serum DNaz konsantrasyonları 3 ay ila 5 yaş arasındaki hasta grubunda (ortalama \pm s.s.) 1.3 ± 1.3 ng/ml ve 5 ila 10 yaşındaki hasta grubunda ise 0.8 ± 1.2 ng/ml artmıştır. BAL veya serum DNaz konsantrasyonları arasındaki ilişki ile advers deneyimler veya klinik neticeler bilinmemektedir.

Çok genç veya geriyatrik hayvanlar için farmakokinetik veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenite:

Cinsiyetine göre 60'ar sıçanın alt solunum yollarına, 2 yıla kadar 51, 101 veya 246 mikrogram/kg/gün dornaz alfa uygulanmıştır. Aynı büyüklükteki iki kontrol grubu, sırasıyla hava ve taşıyıcı (vehikül) almışlardır. Dornaz alfa iyi tolere edilmiştir ve sıçanlardaki solunum yolunda veya diğer organlarda veya dokularda olağandışı tümör tipleri veya test maddesi onkojenitesine atfedilebilecek tümör sıklığı artışları oluşmamıştır.

Mutajenite:

İnsan periferik kan lenfosit kültüründe bir kromozal sapma testi olan fare lenfoma testi, Ames testi ve fare mikronükleus testinde genotoksik potansiyele dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Fertilite bozukluğu:

Sıçanlardaki dornaz alfa çalışmalarında, fertilite bozukluğuna dair bir kanıt elde edilmemiştir.

Teratojenite:

Tavşanlar ve kemirgenlerdeki dornaz alfa çalışmalarında, teratojenisiteye dair hiçbir veriye rastlanmamıştır.

Diğer:

İntravenöz yol ile yüksek dozlarda (100 mikrogram/kg bolus sonrası 6 saat boyunca 80 mikrogram/kg/saat) dornaz alfa verilen emziren maymunlarda yapılan bir çalışmada (anne sütünde düşük konsantrasyonlarda (serumda görölen konsantrasyonun <%0.1'i) saptanmıştır.

Juvenil sıçanlardaki 4 haftalık inhalasyon toksisite çalışmasında, doğumdan 22 gün sonra alt solunum yoluna 0, 51, 102 ve 260 mikrogram/kg/gün'lük dozlarla uygulanmaya başlanmıştır. Dornaz alfa iyi tolere edilmiştir ve solunum yolunda hiçbir lezyona rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür
Kalsiyum klorür dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

PULMOZYME tamponlanmamış sulu bir çözeltidir ve nebülizör maskesi içinde başka ilaç veya çözeltilerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Bu solüsyonu karıştırmak PULMOZYME'de yapısal ve/veya fonksiyonel yan etkilere veya karışım bileşimlerine yol açabilir.

Çözeltinin nominal pH değeri 6,3'tür.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklaymız. Ampuller, folyo torba içerisinde diş ambalajında ışıktan ve aşırı sıcaktan koruyarak saklanmalıdır.

Bir kez ve kısa süreli olarak yüksek sıcaklığa maruz kalması (24 saat veya daha kısa süreyle 30°C'a kadar olan sıcaklıklar) ürünün stabilitesini etkilemez.

PULMOZYME ambalajında belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

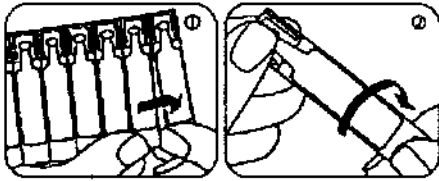
PULMOZYME, her biri 2.5 mg (2500 U) domnaz alfa içeren, 2.5 ml'lik 30 plastik ampullük ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PULMOZYME tek kullanımlık, düşük yoğunluktaki polietilen plastik ampullerde piyasaya sunulmaktadır. Her ampuldeki hacim 2.6 ml ± 0.1 ml'dir. Her ampul, nebulizör haznesini 2.5 ml PULMOZYME ile doldurmaktadır.

Steril PULMOZYME inhalasyon solüsyonununun 2.5 mg'lık tek kullanımlık bir ampul içeriği, tavsiye edilen bir jet nebulizör aracılığıyla günde bir kez inhale edilmelidir.

- PULMOZYME nebulizör içinde diğer ilaçlar veya solüsyonlarla karıştırılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2).
- Tek bir ampulün içeriğinin tümü, Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, customized Respirgard/Pulmo-Aide veya Acorn II/Pulmo-Aide gibi bir jet nebulizör/kompresör sistemi içine konulmalıdır.
- PULMOZYME aynı zamanda, Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy veya Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 veya MobilAire veya Porta-Neb gibi tekrar kullanılabilir jet nebulizör/kompresör sistemleri ile birlikte de kullanılabilir.
- Tüm nebulizasyon periyodu boyunca oral yoldan nefes alıp veremeyen hastalar, sıkı bir yüz maskesi ile Pari Baby nebulizör kullanabilirler.
- Ultrasonik nebulizörler, PULMOZYME'i inaktive edebileceklerinden veya istenmeyen aerosol sunum özelliklerinden dolayı PULMOZYME için uygun olmayabilirler.
- Nebulizör veya kompresör kullanımı ve bakımı için üretici talimatlarına uyulmalıdır.
- Aerosolün inhale edilmesinden sonra nefesin tutulması şart değildir.
- PULMOZYME ampulleri yalnız tek kullanım içindir.



Plastik ampullerin içinde bulunduğu koruyucu folyo makasla kenarından kesilir. Kullanılacak ampul, birbirine yapışık diğer ampul şeridinden ayrılır ve şekilde gösterildiği gibi döndürülerek açılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı, No:17/A 34398 Maslak, İstanbul
Tel: (0212) 366 9000

Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

28.03.1996 - 98/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 28.03.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-