

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dornase alfa*2500 U

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

*Désoxyribonucléase 1 : protéine humaine glycosylée et phosphorylée produite dans lignée cellulaire d'ovaire d'hamster chinois CHO A14.16-1 MSB # 757 par la technique de l'ADN recombinant

** 1 unité Genentech/ml = 1 µg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur

Solution claire et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de 2,5 mg (correspondant à 2500 U) de désoxyribonucléase I.

Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.

Pour obtenir un effet optimal le traitement devra être administré régulièrement chaque jour. En effet, dans les études cliniques, lorsque le produit a été administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité d'une administration quotidienne sans interruption.

Les thérapeutiques en cours telles que la kinésithérapie respiratoire devront être poursuivies selon les modalités habituelles.

En cas d'exacerbation liée à une infection de l'appareil respiratoire, l'administration de ce médicament pourra être poursuivie sans risque.

La sécurité et l'efficacité chez les patients dont la capacité vitale forcée est inférieure à 40% de la valeur attendue n'ont pas encore été établies.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de moins de 5 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Inhaler le contenu d'une ampoule (2,5 ml de solution) non dilué à l'aide d'un système nébuliseur (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 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 spécialité de la dornase alfa administrée et le numéro de lot doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

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

Pulmozyme peut être associé efficacement et sans risque avec les produits habituellement utilisés dans le traitement de la mucoviscidose tels que antibiotiques, bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques, vitamines, corticostéroïdes administrés par voie inhalée ou 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 menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet direct ou indirect liés à l'inhalation de DNase, sur la grossesse ou le développement embryofœtal (voir rubrique 5.3). Chez la femme enceinte la dornase alfa sera prescrite avec précaution.

Allaitement

Chez l'homme, l'absorption systémique de la dornase alfa est minime avec les doses préconisées par voie inhalée. Par conséquent, il n'est pas attendu de passage de dornase alfa dans le lait maternel à des concentrations mesurables. Il convient néanmoins 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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables de Pulmozyme sont issues de l'expérience acquise aux doses recommandées, au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Les effets indésirables attribués à Pulmozyme sont rares (<1/1000). Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont modérés et transitoires et ne nécessitent pas de modification de la posologie.

Affections oculaires :

Conjonctivite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Dysphonie, dyspnée, pharyngite, laryngite, rhinites (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 (d'origine pleurale/ non cardiaque), fièvre

Investigations :

Diminution de la fonction respiratoire mesurée par les valeurs des explorations fonctionnelles.

Le traitement par Pulmozyme peut être poursuivi sans risque dans la plupart des cas où surviennent des effets indésirables liés à la mucoviscidose elle-même.

Dans les essais cliniques quelques patients ont arrêté définitivement la dornase alfa en raison d'effets indésirables. La fréquence des arrêts de traitement était similaire dans le groupe placebo (2 % des patients) et le groupe traité par la dornase alfa (3 % des patients).

Comme avec tout traitement par voie inhalée, une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation de l'expectoration peuvent survenir en début de traitement par la dornase alfa.

Des anticorps anti-dornase alfa sont apparus chez moins de 5 % des patients traités par la dornase alfa. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps IgE spécifiques de la dornase alfa chez ces patients. Malgré l'apparition d'anticorps anti-dornase alfa, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été améliorées.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. Après injection d'une dose unique de 125 µg/kg de dornase alfa par voie intraveineuse, suivie 7 jours plus tard d'une injection par voie sous-cutanée de 125 µg/kg en deux épisodes successifs de 5 jours chez six patients adultes et non atteints de mucoviscidose, il n'a pas été détecté d'anticorps neutralisants anti-DNase, ni de modification des taux d'anticorps sériques dirigés contre la double-hélice d'ADN. Ces doses ont été bien tolérées.

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 qu'un traitement systémique soit nécessaire en cas de surdosage (voir la rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : système respiratoire, code ATC : R05 C B13.

Mécanisme d'action

La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique, similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire.

La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées, ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

Efficacité et sécurité clinique

Les études d'efficacité et de sécurité ont consisté en des études contrôlées en double aveugle contre placebo (Z0342/Z0343) chez des patients âgés de plus de 5 ans ayant une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 40 % de la valeur théorique, et recevant 2,5 mg de Pulmozyme une ou deux fois par jour pendant 24 semaines. Au total, 968 patients (âge moyen de 19 ans) présentant une CVF initiale moyenne de 78% ont été randomisés dans ces essais.

Une autre étude contrôlée en double aveugle 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 enfants de 6 à 11 ans

atteints de mucoviscidose et présentant une CVF > 85% de la valeur théorique. 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 obtenus sur les principaux critères de jugements 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, notamment après la première année de traitement; bien que la différence par rapport au placebo soit restée statistiquement significative. Le risque relatif de survenue d'exacerbations ayant entraîné l'administration d'antibiotiques par voie parentérale a été d'environ 30%; cette diminution n'était pas corrélée à l'amélioration du 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
	% moyen de changement par rapport à la valeur initiale			
VEMS (%théorique)	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 (IC 95%)		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
	changement moyen par rapport à l'initial (à 96 semaines)		
Spirométrie			
VEMS (%théorique)		- 3,10	0,03
			p = 0,008
CVF (%théorique)		- 2,88	- 2,23
			p = 0,54
DEM _{25-75%} (%théorique)		- 4,05	3,83
			p = 0,0008
% de patients avec exacerbations	au-delà de 96 semaines	24%	17%
	Risque relatif (IC 95%)		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 l'effet de Pulmozyme sur les exacerbations 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 présentant 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

Au cours des études menées chez le rat et le singe, l'absorption systémique de la dornase alfa administrée par voie inhalée a été faible, inférieure à 15 % chez le rat et inférieure à 2 % chez le singe.

De même, l'exposition systémique mesurée chez les patients après inhalation de dornase alfa est faible.

Chez le rat, après administration par voie orale, l'absorption digestive de la dornase alfa est négligeable.

Chez l'homme, la DNase est présente naturellement dans le sérum. Après inhalation de doses allant jusqu'à 40 mg de dornase alfa pendant des périodes allant jusqu'à six jours, il n'a pas été observé d'élévation significative des concentrations sériques en DNase au-dessus des concentrations normales endogènes. Il n'a pas été observé d'augmentation de la concentration en DNase sérique au-dessus de 10 ng/ml. Après administration de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa deux fois par jour pendant 24 semaines, les concentrations sériques moyennes de DNase n'étaient pas différentes de celles mesurées avant traitement, soit $3,5 \pm 0,1$ ng/ml ; suggérant un passage systémique faible et l'absence d'accumulation.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse chez le rat et le singe, la dornase alfa a été rapidement éliminée du plasma. Au cours de ces études, le volume de distribution était similaire au volume plasmatique.

Quinze minutes après inhalation de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa, la concentration moyenne mesurée en dornase alfa dans le mucus bronchique des patients atteints de mucoviscidose est d'environ 3µg/ml. Les concentrations en dornase alfa dans le mucus bronchique diminuent rapidement après inhalation.

Biotransformation

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

Élimination

Des études chez le rat et le singe ont montré que, après administration par voie intra-veineuse, la rhDNase est rapidement éliminée. Des études chez l'homme après administration par voie intra-veineuse suggèrent que la demi-vie d'élimination plasmatique 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 mesurés dans le mucus bronchique ont diminué de moitié dans les 2 heures suivant l'administration par voie inhalée, mais les effets rhéologiques sur les expectorations ont persisté au-delà de 12 heures.

Population pédiatrique

Pulmozyme, 2,5 mg pour inhalation, a été administré quotidiennement pendant 2 semaines à 98 patients âgés de 3 mois à 9 ans (comprenant 65 enfants âgés de 3 mois à <5 ans et 33 enfants de 5 à 9 ans), avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans les 90 minutes suivant la 1ère dose. L'appareil de nébulisation Pari Baby (qui s'utilise avec un masque facial au lieu d'un embout buccal) a servi à l'administration du produit chez les patients qui n'étaient pas capables d'inhaler le produit et d'exhaler par la bouche pendant la totalité de la durée du traitement (54/65 soit 83% parmi les sujets les plus jeunes, et 2/33 soit 6% parmi les sujets les plus âgés). Les concentrations de DNase dans le LBA étaient détectables pour tous les patients mais avec une forte variabilité, de 0,007 à 1,8 µg/ml. Sur une période d'exposition moyenne de 14 jours, les concentrations sériques en DNase (moyenne \pm écart-type) ont augmenté de $1,1 \pm 1,6$ ng/ml pour le groupe âgé de 3 mois à < 5 ans, et de $0,8 \pm 1,2$ ng/ml pour le groupe âgé de 5 à 9 ans. L'apparition de fièvre s'est révélée plus fréquente dans le groupe des sujets les plus jeunes par rapport au groupe de sujets plus âgés (respectivement 41% et 24%) ; la survenue d'épisodes fébriles après bronchoscopie est habituellement décrite.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude réalisée chez les singes cynomolgus femelles allaitant, recevant de fortes doses de dornase alfa par voie intraveineuse (100 µg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 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, des doses de 0, 51, 102 et 260 µg/kg/jour au niveau des voies aériennes inférieures ont été administrées à partir du 22ème jour après la naissance. 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 préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Pulmozyme est une solution aqueuse non tamponnée, et elle ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres produits ou solutions dans la cuve du nébuliseur. Le mélange de cette solution peut conduire à des modifications structurales et/ou fonctionnelles de Pulmozyme ou des autres produits du mélange.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C).

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Une exposition brève et unique à une température élevée (jusqu'à 24 heures à +30°C maximum) ne modifie pas la stabilité du produit.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml de solution pour nébuliseur en ampoule (plastique polyéthylène basse densité).

Boîte de 6 et 30.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le contenu d'une ampoule à usage unique de 2,5 mg (2500 U) de Pulmozyme solution stérile pour inhalation doit être inhalé une fois par jour à l'aide d'un système nébuliseur.

- Pulmozyme ne doit pas être mélangé à d'autres produits ou solutions dans le nébuliseur (voir rubrique 6.2)
- La totalité du contenu d'une ampoule à usage unique doit être versée dans la cuve du nébuliseur. Pulmozyme peut être utilisé avec les systèmes nébuliseur suivants « Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard adapté/Pulmo-Aide ou AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme peut également être utilisé avec un système nébuliseur réutilisable tel que Pari LL/Pariboy, Pari LC/Pariboy ou Master, Aiolos/aiolos, SideStream/CR50 ou MobilAire ou Porta-Neb.

- Le nébuliseur Pari eFlow Rapid, nébuliseur électronique à membrane vibrante d'utilisation multiple, peut être utilisé. Une équivalence entre le nébuliseur électronique eFlow Rapid et le nébuliseur LC Plus jet a été démontrée in vitro et in vivo. La distribution granulométrique moyenne des gouttelettes de l'aérosol générée par le nébuliseur Pari eFlow Rapid comparé au nébuliseur LC Plus jet est présentée ci-dessous, en utilisant un simulateur de respiration d'adulte. Le diamètre aérodynamique moyen en masse (DAMM) était de $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) pour le eFlow Rapid et de $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) pour le LC Plus. L'écart type géométrique (ETG) était de $1,80 \pm 0,11$ pour le eFlow Rapid et de $2,14 \pm 0,04$ pour le LC Plus. Le taux d'administration de médicament était de $380 \pm 60 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=88) pour le eFlow Rapid et de $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$ (n=40) pour le LC Plus. La quantité totale de produit délivrée était de $567 \pm 62 \mu\text{g}$ pour le eFlow Rapid et de $570 \pm 80 \mu\text{g}$ pour le LC Plus. Le nébuliseur Pari eFlow Rapid doit être utilisé avec l'accessoire nettoyant Pari EasyCare et le nettoyage doit être réalisé tous les sept cycles de nébulisation (un cycle étant défini par la nébulisation d'une seule ampoule de Pulmozyme suivie d'un nettoyage et d'une désinfection en conformité avec les instructions d'utilisation du système nébuliseur Pari eFlow Rapid). L'utilisation du nébuliseur eFlow Rapid sans l'accessoire nettoyant EasyCare peut conduire à la délivrance d'une dose plus faible et plus variable.
- Les nébuliseurs ultrasoniques peuvent ne pas être adaptés à l'administration de Pulmozyme en raison du risque d'inactivation de Pulmozyme et des caractéristiques d'administration inadaptées de l'aérosol délivré.
- Le mode d'emploi fourni par les fabricants concernant l'utilisation et l'entretien des systèmes des nébuliseurs et compresseurs doit être suivi.
- L'usage de tente de nébulisation n'est pas nécessaire.

Les ampoules ne doivent être utilisées que pour une seule administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ROCHE

4, COURS DE L'ILE SEGUIN
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 364 674 8 4: 2,5 ml de solution en ampoule (polyéthylène), boîte de 6.
- 34009 364 675 4 5: 2,5 ml de solution en ampoule (polyéthylène), boîte de 30.

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

Date de première autorisation : 10 mars 1994

Date du dernier renouvellement : 12 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 juillet 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Renouvellement non restreint.