МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ПУЛЬМОЗИМ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014614/01-200415
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

П N014614/01

Торговое наименование

Пульмозим®

Международное непатентованное название

Дорназа альфа

Лекарственная форма

Раствор для ингаляций

Состав

1 ампула (2.5 мл) раствора для ингаляций содержит:

действующее вещество: дорназа альфа* – 2.5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 21.93 мг, кальция хлорида дигидрат – 0.38 мг, вода для инъекций q.s. до 2.5 мл.

*1 мг дорназы альфа соответствует 1000 ЕД.

Описание

Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Отхаркивающее муколитическое средство.

Код АТХ

[R05CB13]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика и механизм действия

Рекомбинантная человеческая ДНаза (дорназа альфа) – генно-инженерный вариант человеческого природного фермента, который расщепляет внеклеточную ДНК.

Накопление вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет роль в нарушении функции внешнего дыхания и в обострениях инфекционного процесса у больных муковисцидозом. Гнойный секрет содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК – вязкого полианиона, высвобождающегося из разрушающихся лейкоцитов, которые накапливаются в ответ на инфекцию. *In vitro* дорназа альфа гидролизирует ДНК в мокроте и выражено уменьшает вязкость мокроты при муковисцидозе.

Фармакокинетика

Всасывание

Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

В норме ДНаза присутствует в сыворотке крови человека. Ингаляция дорназы альфа в дозах до 40 мг в течение срока до 6 дней не приводила к достоверному увеличению концентрации ДНазы в сыворотке крови по сравнению с нормальными эндогенными уровнями. Сывороточная концентрация ДНазы не превышала 10 нг/мл. После назначения дорназы альфа по 2500 ЕД (2.5 мг) два раза в сутки на протяжении 24 недель средние сывороточные концентрации ДНазы не отличались от средних показателей до лечения (3.5±0.1 нг/мл), что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции.

Распределение

У больных муковисцидозом средняя концентрация дорназы альфа в мокроте через 15 минут после ингаляции 2500 ЕД (2.5 мг) равняется примерно 3 мкг/мл. После ингаляции концентрация дорназы альфа в мокроте быстро уменьшается.

Метаболизм

Ожидается, что дорназа альфа метаболизируется под действием протеаз, присутствующих в биологических жидкостях.

Выведение

После внутривенного введения дорназы альфа период полувыведения из сыворотки крови составляет 3-4 часа.

В течение 2 часов значение концентрации ДНазы в мокроте снижается более чем в два раза по сравнению со значением сразу после ингаляции, однако действие на реологию мокроты сохраняется более 12 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты в возрасте от 3 месяцев до 9 лет

Препарат Пульмозим® применялся у детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 3 месяцев до 9 лет в дозе 2.5 мг в виде ингаляций 1 раз в сутки в течение 2 недель. В период 90 минут после первой ингаляции проводился бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Концентрация ДНазы в жидкости БАЛ достигла детектируемого уровня у всех пациентов, но варьировала в широком диапазоне от 0.007 до 1.8 мкг/мл.

После применения препарата Пульмозим® в течение в среднем 14 дней концентрация ДНазы в сыворотке крови (среднее значение ± стандартное отклонение) повышалась на 1.1±1.6 нг/мл у детей от 3 месяцев до 5 лет и на 0.8±1.2 нг/мл у детей от 5 до 9 лет. Взаимосвязь величины концентрации ДНазы в сыворотке или в жидкости БАЛ с развитием нежелательных реакций или эффективностью терапии не установлена.

Показания к применению

Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от нормы с целью улучшения функции легких.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам.

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания.

Дети до 5 лет.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность препарата Пульмозим® для беременных не установлена. Исследования дорназы альфа не свидетельствовали о нарушении фертильности, тератогенности или влиянии препарата на развитие плода у животных. Препарат Пульмозим® следует назначать при беременности с осторожностью и только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Учитывая минимальное системное всасывание дорназы альфа при соблюдении рекомендованного режима дозирования, появления измеряемых концентраций дорназы альфа в грудном молоке у женщин ожидать не следует. Назначать препарат Пульмозим® кормящим матерям следует с осторожностью. У лактирующих яванских макак, получавших высокие дозы

дорназы альфа внутривенно (в/в), были обнаружены низкие концентрации дорназы альфа в материнском молоке (<0.1% от сывороточных концентраций).

Способ применения и дозы

Раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения.

Препарат Пульмозим® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Пульмозим® или другого компонента смеси.

2.5 мг дорназы альфа (соответствует содержимому 1 ампулы – 2.5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера (см. раздел «Инструкция по обращению с препаратом»).

У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении суточной дозы препарата 2 раза в сутки. У большинства больных оптимального эффекта удается достичь при постоянном ежедневном применении препарата Пульмозим®. Исследования, в которых дорназу альфа назначали в прерывистом режиме, показывают, что после прекращения терапии, улучшение функции легких исчезает. Следовательно, больным следует рекомендовать ежедневный прием препарата без перерыва.

Пациентам следует продолжать комплексную терапию, включая физиотерапию грудной клетки.

При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения препаратом Пульмозим® его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Инструкция по обращению с препаратом

Содержимое одной ампулы необходимо перелить в емкость джет-небулайзера/ компрессора, типа Hudson T Up-draft II/ Pulmo-Aide, Airlife Misty/ Pulmo-Aide, модификации Respigard/ Pulmo-Aide или Acorn II/ Pulmo-Aide.

Препарат Пульмозим® можно вводить джет-небулайзером/ компрессором многоразового пользования типа Pari LL/ Inhalierboy, Pari LC/ Inhalierboy или Master, Aiolos/ 2 Aiolos, Side Stream/ CR50, Mobil Air или Porta-Neb.

Пациенты, неспособные дышать ртом в течение всего периода ингаляции через небулайзер, могут использовать небулайзер Pari Baby с плотно облегающей маской для лица.

Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения препарата Пульмозим®, поскольку они могут инактивировать препарат Пульмозим® или иметь недопустимые характеристики аэрозоля.

Пациент должен соблюдать инструкции фирмы-производителя по эксплуатации и уходу за небулайзером/ компрессором.

Побочное действие

Нежелательные реакции при лечении препаратом Пульмозим® возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы.

Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все не инфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas,* увеличение бронхиального секрета.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница.

Общие расстройства: боль в груди (плевральная/не кардиогенная), пирексия, головная боль.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания.

Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение препарата Пульмозим®.

Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения препаратом Пульмозим®, наблюдались у очень небольшого числа больных, а частота прерывания терапии была сходной при назначении плацебо (2%) и дорназы альфа (3%).

Антитела к дорназе альфа обнаружены менее чем у 5% больных, однако ни у одного из них они не относились к классу IgE. Улучшение показателей функции легких отмечалось даже после появления антител к дорназе альфа.

Пациенты в возрасте от 3 месяцев до 9 лет

Безопасность ингаляции 2.5 мг препарата Пульмозим® 1 раз в сутки в течение 2 недель сравнивали у детей, больных муковисцидозом, в двух возрастных группах – от 3 месяцев до <5 лет и от 5 до 9 лет. Нежелательные явления были аналогичны тем, что наблюдались в других клинических исследованиях с участием детей. В младшей группе пациентов по сравнению с детьми старшего возраста чаще наблюдался кашель (как побочное действие) (45% и 30%, соответственно), в том числе тяжелой и средней степени тяжести (37% и 18%, соответственно). Остальные нежелательные реакции были легкой или средней степеней тяжести. Также в младшей группе пациентов чаще, чем в старшей группе, наблюдались ринит (35% против 27%) и сыпь (6% против 0%).

Передозировка

Случаи передозировки препаратом Пульмозим® не зарегистрированы. Пациенты с муковисцидозом получали 20 мг препарата Пульмозим® ингаляционно два раза в день (что превышает рекомендуемую ежедневную дозу в 16 раз) в течение 6 дней или 10 мг два раза в день (что превышает рекомендуемую ежедневную дозу в 8 раз) по прерывистой схеме (2 недели терапии препаратом Пульмозим® с последующим 2-х недельным периодом без терапии) в течение 168 дней. Шесть взрослых пациентов, не больных муковисцидозом, получали препарат Пульмозим® внутривенно, однократно, в дозе 125 мкг/кг массы тела, а затем через 7 дней данные пациенты получали по 125 мкг/кг препарата Пульмозим® в виде подкожной инъекции в течение двух последовательных 5-дневных периодов. При этом не наблюдалось образования нейтрализующих антител к ДНазе и изменений концентрации антител к двухцепочечной ДНК в сыворотке крови. Все перечисленные выше режимы дозирования переносились хорошо.

Системная токсичность препарата Пульмозим® не выявлена и не является ожидаемой из-за низкой степени всасывания и короткого периода полувыведения дорназы альфа. Таким образом, в случае передозировки препаратом Пульмозим® системная терапия не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим со стандартными препаратами для лечения муковисцидоза: антибиотиками, бронхолитиками, пищеварительными ферментами, витаминами, ингаляционными и системными глюкокортикостероидами и анальгетиками.

Препарат Пульмозим® представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Пульмозим® или другого компонента смеси.

Особые указания

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Пульмозим®). Замена препарата на какой-либо другой подобный биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Пульмозим®.

При терапии препаратом Пульмозим® необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение пациента и стандартную физиотерапию.

После начала терапии препаратом Пульмозим®, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

Опыт применения препарата Пульмозим® у детей в возрасте до 5 лет ограничен. Эффективность препарата Пульмозим® у детей в возрасте до 5 лет не изучалась.

Назначать препарат Пульмозим® детям в возрасте до 5 лет следует только в случае возможного улучшения функции легких или снижения риска возникновения инфекций дыхательных путей.

Эффективность и безопасность дорназы альфа у пациентов с ФЖЕЛ менее 40% от нормы не установлены.

Однократное непродолжительное действие повышенных температур (не более 24 часов при температуре до 30°С) не влияет на стабильность препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

О влиянии дорназы альфа на способность пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами сообщений не поступало.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для ингаляций 2.5 мг/2.5 мл

По 2.5 мл препарата в бесцветные пластиковые ампулы, изготовленные методом термоштамповки. 6 ампул помещают в защитный контейнер из фольги алюминиевой многослойной.

1 защитный контейнер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Дженентек Инк, США

Genentech Inc, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99,

факс (495) 229 79 99

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу:

450077, Россия, г. Уфа, ул. Хуснайбердина, 28

тел./факс (347) 272 92 85

www.pharmstd.ru

Н.Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС

Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария