

## 1. IME ZDRAVILA

Pulmozyme 2,5 mg inhalacijska raztopina za nebulator

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 1,0 mg dornaze alfa\*. Ena ampula vsebuje 2,5 ml raztopine.

\*fosforiliran glikoziliran rekombinantni humani protein deoksiribonukleaza I, izoliran iz celične kulture jajčnika kitajskega hrčka CHO, s pomočjo rekombinantne DNA tehnologije.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 0,15 mg/ml kalcijevega klorida dihidrata in 8,77 mg/ml natrijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Inhalacijska raztopina za nebulator.

Sterilna, bistra, brezbarvna do rahlo rumena vodna raztopina, z nominalnim pH 6,3, brez konzervansov.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pulmozyme uporabljamo za izboljšanje pljučnega delovanja pri bolnikih s cistično fibrozo, ki imajo več kot 40 % predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 2,5 mg dornaze alfa enkrat na dan z inhalacijo.

Pri nekaterih bolnikih, starejših od 21 let, je lahko uporaba zdravila Pulmozyme dvakrat na dan učinkovitejša.

Najboljši učinek dosežemo z rednim, vsakodnevnim inhaliranjem zdravila Pulmozyme. Raziskave, pri katerih so dajali zdravilo intermitentno, so pokazale, da se pljučna funkcija poslabša kmalu po prekinitvi zdravljenja. Bolnike moramo zato opozoriti na pomen rednega vsakodnevnega zdravljenja.

Med zdravljenjem z zdravilom Pulmozyme mora bolnik nadaljevati z običajnimi metodami respiratorne fizioterapije in drugimi zdravstvenimi ukrepi.

Zdravljenje z zdravilom Pulmozyme lahko varno nadaljujemo tudi, če pride do ponovnega zagona okužbe dihal.

Varnost in učinkovitost uporabe še nista bili ugotovljeni pri bolnikih s forsirano vitalno kapaciteto pod 40 % predvidene vrednosti.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost uporabe še nista bili ugotovljeni pri bolnikih, mlajših od 5 let.

#### Način uporabe

Inhalirajte nerazredčeno vsebino ene ampule (2,5 ml raztopine), tako da uporabite priporočeni nebulator (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost zdravila Pulmozyme: Z namenom izboljšanja sledljivosti zdravila Pulmozyme je treba jasno zabeležiti zaščiteno ime uporabljene dornaze alfa in številko serije zdravila v bolnikovo kartoteko.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Pulmozyme lahko uporabljamo učinkovito in varno z drugimi zdravili za zdravljenje cistične fibroze, kot so antibiotiki, bronhodilatatorji, pankreasni encimi, vitamini, inhalirani in sistemski kortikosteroidi ter analgetiki.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Varnost dornaze alfa pri nosečnicah ni bila dokazana. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju dornaze alfa nosečnicam je potrebna previdnost.

#### Dojenje

Pri ljudeh je sistemska absorpcija dornaze alfa minimalna, če jo dajemo v priporočenih odmerkih. Zato se v materinem mleku ne pričakuje merljive koncentracije dornaze alfa. Kljub temu je pri dajanju dornaze alfa doječim ženskam potrebna previdnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Pulmozyme nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Podatki o neželenih dogodkih pri uporabi zdravila Pulmozyme so iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja pri priporočenem režimu odmerjanja.

Neželeni učinki, povezani z jemanjem zdravila Pulmozyme so redki (< 1/1000). Večinoma so blagi in prehodni ter ne zahtevajo prilagoditve odmerka zdravila Pulmozyme.

*Očesne bolezni:*  
konjunktivitis.

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:*  
disfonija, dispneja, faringitis, laringitis, rinitis (vsi neinfekcijski).

*Bolezni prebavil:*  
dispepsija.

*Bolezni kože in podkožja:*  
kožni izpuščaj, koprivnica.

*Splošne težave:*

bolečina v prsih (plevritična/nekardialna), pireksija.

*Preiskave:*

zmanjšane vrednosti pljučnih funkcij.

Bolniki, pri katerih se pojavijo neželeni dogodki, povezani s cistično fibrozo, lahko zdravljenje z zdravilom Pulmozyme v večini primerov varno nadaljujejo, kar potrjuje tudi velik odstotek bolnikov, ki so zaključili klinična preskušanja z zdravilom Pulmozyme.

V kliničnih preskušanjih je le malo bolnikov (3 %) moralo zaradi neželenih dogodkov prekiniti zdravljenje z dornazo alfa, podobno kot v skupini bolnikov, ki je prejela placebo (2 %).

Na začetku zdravljenja z dornazo alfa se lahko, podobno kot pri vsakem inhalacijskem zdravljenju, pljučna funkcija nekoliko poslabša in zveča se izkašljevanje sputuma.

Pri manj kot 5 % bolnikov, ki so se zdravili z dornazo alfa, so se pojavila protitelesa proti dornazi alfa, pri nobenem bolniku pa niso ugotovili protiteles IgE proti dornazi alfa. Pljučna funkcija se je izboljšala tudi po pojavu protiteles proti dornazi alfa.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Učinek prekomernega odmerjanja zdravila Pulmozyme ni bil ugotovljen.

V kliničnih študijah so bolniki s cistično fibrozo do 6 dni inhalirali do 20 mg zdravila Pulmozyme dvakrat na dan (16-krat več od priporočenega odmerka) in 168 dni po 10 mg dvakrat na dan (8-krat več od priporočenega odmerka) v presledkih (2 tedna jemanja/2 tedna premora). Šest odraslih bolnikov brez cistične fibroze je prejelo enkratni intravenski odmerek 125 µg/kg dornaze alfa, 7 dni kasneje pa 125 µg/kg subkutano v dveh zaporednih 5 dnevni obdobjih. Pri njih ni bilo mogoče zaznati bodisi nevtralizirajočih protiteles proti DNazi bodisi sprememb serumskih protiteles proti dvovijačni DNA. Vse te odmerke so bolniki dobro prenašali.

Sistemska toksičnost zdravila Pulmozyme ni bila opažena in se ne pričakuje zaradi slabe absorpcije dornaze alfa in njene kratke razpolovne dobe v serumu. Potreba po sistemskem zdravljenju prekomernega odmerka je zato malo verjetna (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznih dihal, oznaka ATC: R05CB13.

### Mehanizem delovanja

Rekombinantna humana DNaza je z genetskim inženiringom pridobljena oblika naravnega humanega encima, ki cepi zunajcelično DNA.

Zastajanje goste gnojne sluzi v dihalih zmanjšuje pljučno funkcijo in zvečuje tveganje za nastanek dihalnih okužb. Gnojni izločki vsebujejo visoke koncentracije zunajcelične deoksiribonukleinske kisline (DNA), gostega polianiona, ki se sprosti iz razpadlih levkocitov, kateri se kopičijo kot odgovor na okužbo. In vitro dornaza alfa razgradi DNA v izločku in v veliki meri zmanjša viskoznost sluzi bolnikov s cistično fibrozo.

### Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Pulmozyme so vrednotili pri različno starih bolnikih s cistično fibrozo, ki so imeli različno hude pljučne bolezni. Večina študij je bila dvojno slepih in s placebom nadzorovanih. Vsi bolniki so prejeli sočasno zdravljenje po presoji njihovega zdravnika.

#### *Bolniki, starejši od 5 let s forsirano vitalno kapaciteto (FVC) nad 40 % predvidene vrednosti*

Dajanje 2,5 mg zdravila Pulmozyme enkrat ali dvakrat na dan z nebulatorjem Hudson T Up-draft II s kompresorjem Pulmo-Aide, je zmanjšalo pojavnost prvega poslabšanja bolezni respiratornega trakta (okužba, ki je zahtevala parenteralne antibiotike) in izboljšalo povprečni forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV<sub>1</sub>) v primerjavi s placebom ne glede na starost in izhodiščno vrednost forsirane vitalne kapacitete (FVC).

Zdravilo Pulmozyme je zmanjšalo relativno tveganje za poslabšanje bolezni respiratornega trakta za 27 % pri jemanju enkrat na dan in 29 % pri jemanju dvakrat na dan (glejte preglednico 1). Subanaliza podatkov kaže, da so učinki zdravila Pulmozyme na poslabšanje bolezni respiratornega trakta pri starejših bolnikih (>21 let) lahko manjši kot pri mlajših bolnikih, zato je pri starejših bolnikih morda potrebno odmerjanje dvakrat na dan. Bolnikom z izhodiščnim FVC več kot 85 % bo morda koristilo tudi odmerjanje dvakrat na dan (glejte preglednico 1). Zmanjšano tveganje za poslabšanje bolezni respiratornega trakta pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pulmozyme, je trajalo skozi 6-mesečno obdobje študije in ni bilo odvisno od izboljšanja FEV<sub>1</sub> v prvih dveh tednih zdravljenja.

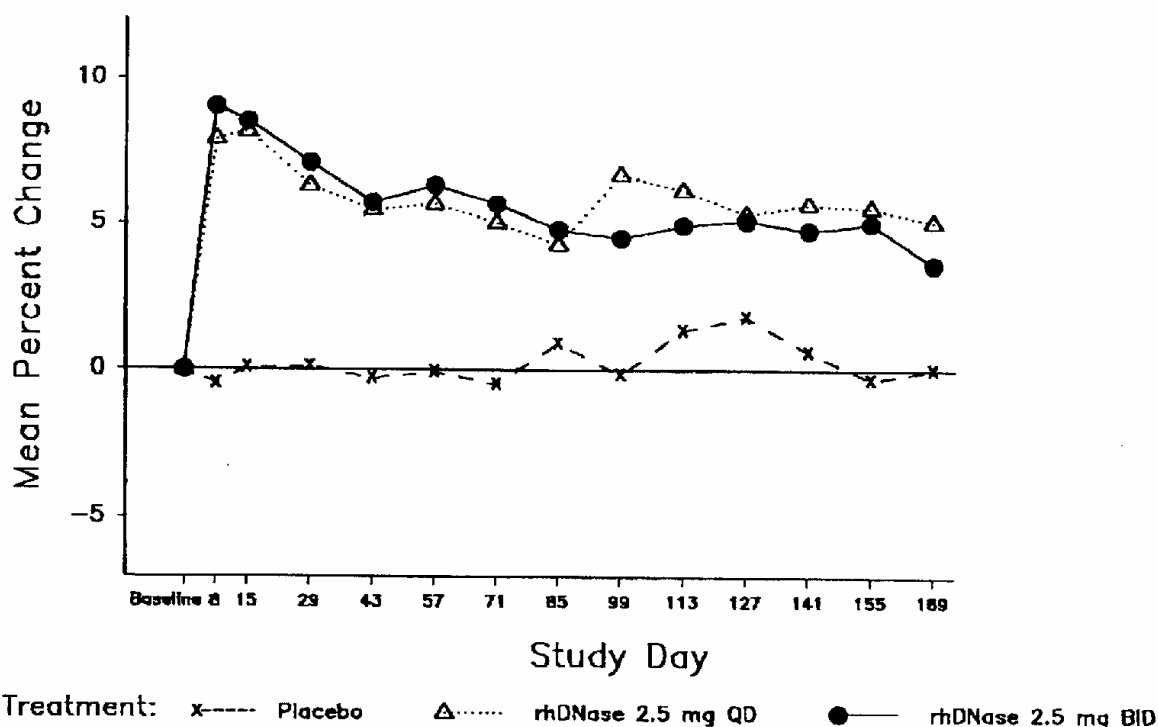
Preglednica 1: Pojavnost prve okužbe respiratornega trakta v kontroliranem preskušanju, ki zahteva zdravljenje s parenteralnimi antibiotiki

	<b>placebo n=325</b>	<b>2,5 mg enkrat na dan n=322</b>	<b>2,5 mg dvakrat na dan n=321</b>
Odstotek okuženih bolnikov relativno tveganje (v primerjavi s placebom)	43 %	34 %	33 %
vrednost p (v primerjavi s placebom)		0,73	0,71
		0,015	0,007
Podskupine glede na starost in izhodiščno forsirano vitalno kapaciteto	Placebo (n)	2,5 mg enkrat na dan (n)	2,5 mg dvakrat na dan (n)
Starost			
5-20 let	42 % (201)	25 % (199)	28 % (184)
več kot 21 let	44 % (124)	48 % (123)	39 % (137)
Izhodiščna forsirana vitalna kapaciteta			
40-85 % predvidene vrednosti	54 % (194)	41 % (201)	44 % (203)

več kot 85 % predvidene vrednosti	27 % (131)	21 % (121)	14 % (118)
--------------------------------------	------------	------------	------------

V 8 dneh po začetku jemanja zdravila Pulmozyme se je povprečna vrednost FEV<sub>1</sub> zvišala za 7,9 % glede na izhodiščno pri bolnikih, ki so jemali zdravilo enkrat na dan, oz. za 9,0 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo dvakrat na dan. Celokupni povprečni FEV<sub>1</sub> se je v 6 mesecih terapije zvišal za 5,8 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo enkrat na dan, oz. za 5,6 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v povprečju ni bilo pomembnih sprememb testov klinične funkcije (glejte sliko 1).

Slika 1: Povprečni odstotek spremembe forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdiha (FEV<sub>1</sub>) glede na začetno vrednost pri bolnikih starejših od 5 let in z več kot 40 % predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC)

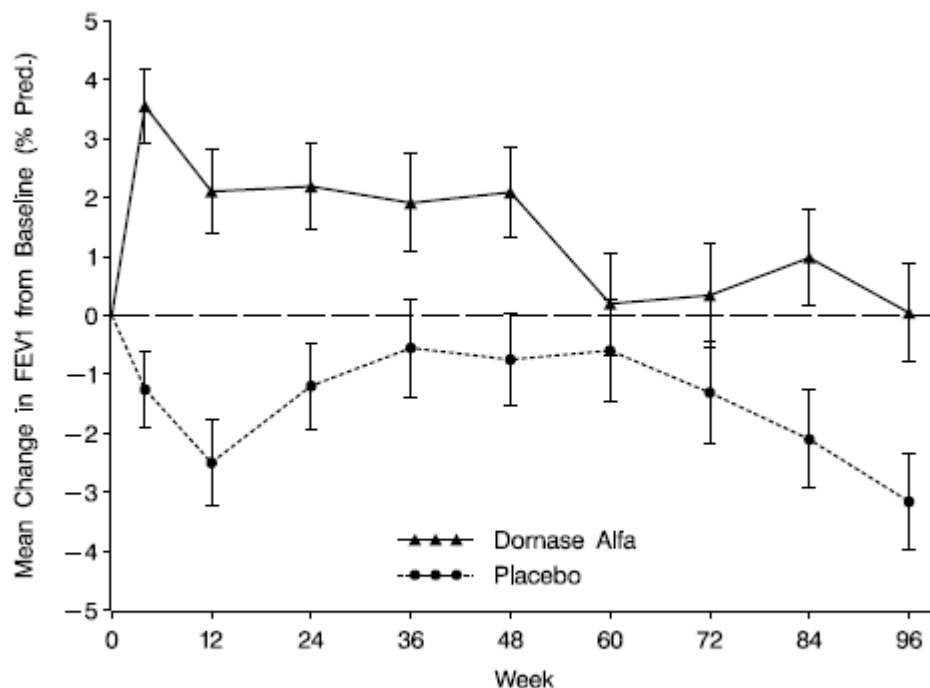


Glede na bolnikovo oceno simptomov povezanih s cistično fibrozo, število dni, preživetih v bolnišnici, bolnikovo oceno dispneje (ocenjeno enkrat na dan), bolnikovo oceno dobrega počutja (ocenjeno enkrat na dan) in število dni odsotnosti zaradi bolezni (enkrat na dan), je zdravilo Pulmozyme tudi izboljšalo kvaliteto življenja bolnikov.

*Bolniki, stari od 6 do 10 let s forsirano vitalno kapaciteto (FVC) nad 85% predvidene vrednosti*

Po 2 letih zdravljenja z zdravilom Pulmozyme 2,5 mg enkrat na dan, danim z nebulatorjem Durable SideStream s kompresorjem PortaNeb, se je FEV<sub>1</sub> pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pulmozyme, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, izboljšal za  $3,2 \pm 1,2$  % predvidene vrednosti ( $p=0,006$ ). Zvišan FEV<sub>1</sub> so opazili do 48 tednov zdravljenja. Po 2 letih zdravljenja z zdravilom Pulmozyme so bolniki ohranili FEV<sub>1</sub> na izhodiščni vrednosti, pri bolnikih v kontrolni skupini pa je v povprečju prišlo do znižanja glede na izhodiščno vrednost (glejte sliko 2).

Slika 2: Povprečna absolutna sprememba glede na začetno vrednost forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdiha (FEV<sub>1</sub>) pri bolnikih, starih od 6 do 10 let, z več kot 85 % predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC)



Pri tej populaciji so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pulmozyme, poročali o večji koristi za srednji forsirani ekspiratorni tok (FEF<sub>25-75</sub>) ( $7,9 \pm 2,3$ ,  $p=0,008$ ) glede na bolnike, ki so prejeli placebo, sprememba v vrednostih FVC ( $0,7 \pm 1,0$ ,  $p=0,51$ ) pa ni bila statistično pomembna.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Pulmozyme, je bilo tveganje poslabšanja bolezni respiratornega trakta zmanjšano za 34 % ( $p=0,048$ ). Analiza podskupin ni pokazala povezave med tem odzivom in spremembo FEV<sub>1</sub> pri 4 tednih.

#### *Bolniki, mlajši od 5 let*

Farmakokinetični podatki kažejo, da uporaba 2,5 mg zdravila Pulmozyme z nebulatorjem za večkratno uporabo Pari Baby in kompresorjem Proneb (= PariBoy) zagotavlja podobne koncentracije DNaze v pljuča bolnikov, mlajšim od 5 let, kot nebulator Pari LC Plus z enakim kompresorjem v pljuča starejših otrok, za katere je dokazan odziv na zdravilo Pulmozyme (glejte poglavje 5.2, odstavek Pediatrična populacija).

Kliničnih študij učinkovitosti pri bolnikih, mlajših od 5 let, niso izvedli (glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Inhalacijske študije, opravljene na podganah in opicah, so pokazale nizek odstotek sistemske absorpcije dornaze alfa (< 15 % pri podganah in < 2 % pri opicah). V skladu z izsledki študij na živalih kaže dornaza alfa, dana bolnikom kot inhaliran aerosol, nizko sistemsko izpostavljenost.

Absorpcija dornaze alfa iz prebavnega trakta po peroralnem zaužitju pri podganah je zanemarljiva.

DNaza je tudi v normalnem človeškem serumu. Po 6-dnevnih inhalacijah po 40 mg dornaze alfa na dan se njena serumska koncentracija ni pomembno zvečala. Nobena koncentracija serumske DNaze ni bila večja kot 10 ng/ml.

Po 24-tedenskem jemanju dornaze alfa dvakrat na dan v odmerku 2,5 mg se povprečna serumska koncentracija ni bistveno razlikovala od povprečne vrednosti pred zdravljenjem ( $3,5 \pm 0,1$  ng/ml), kar kaže na nizko sistemsko absorpcijo ali kopičenje.

#### Porazdelitev

Raziskave na podganah in opicah so pokazale, da se po intravenskem dajanju dornaza alfa hitro izloči iz seruma. Začetni porazdelitveni prostor je bil podoben kakor serumski volumen.

15 minut po inhalaciji 2,5 mg dornaze alfa se zveča njena koncentracija v sputumu bolnikov s cistično fibrozo na približno 3 µg/ml, vendar se hitro po inhalaciji zmanjša.

#### Biotransformacija

Dornaza alfa naj bi se presnavljala s proteazami, ki so prisotne v bioloških tekočinah.

#### Izločanje

Rezultati študij intravenske uporabe pri človeku nakazujejo razpolovno dobo izločanja iz seruma 3 do 4 ure. Študije na podganah in opicah so tudi pokazale, da se DNaza po intravenskem dajanju hitro odstrani iz seruma.

Študije na podganah kažejo, da je bila razpolovna doba izločanja iz pljuč po inhalaciji dornaze alfa 11 ur. Pri ljudeh se je koncentracija DNaze v sputumu v 2 urah zmanjšala pod polovico koncentracije zaznane takoj po prejetju zdravila. Učinki na tok sputuma pa so se ohranili še več kot 12 ur.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Pulmozyme so vrednotili v odprti dvotedenski študiji pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so bili stari od 3 mesecev do 9 let. 98 bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 10 let (65 bolnikov, starih od 3 mesecev do manj kot 5 let, in 33 bolnikov, starih od 5 do manj kot 10 let) je dnevno z inhalacijo prejelo 2,5 mg zdravila Pulmozyme. Tekočina bronhoalveolarnega izpiranja (BAL) je bila pridobljena v 90 minutah po prvem odmerku.

Pri bolnikih, ki niso mogli vdihovati in izdihovati skozi usta (pri 54 od 65, 83 % mlajših bolnikov in pri 2 od 33, 6 % starejših bolnikov), so ves čas študije uporabljali nebulator za večkratno uporabo Pari Baby (ki ima obrazno masko namesto ustnika). Pri vseh bolnikih so v tekočini bronhoalveolarnega izpiranja zaznali koncentracijo DNaze, vendar v širokem razponu od 0,007 do 1,8 µg/ml. Serumske koncentracije DNaze so se pri povprečno 14-dnevni izpostavljenosti zvišale (povprečje  $\pm$  SD) za  $1,1 \pm 1,6$  ng/ml pri bolnikih, starih od 3 mesecev do manj kot 5 let, oz. za  $0,8 \pm 1,2$  ng/ml pri bolnikih, starih od 5 do manj kot 10 let. Odvisnost neželenih učinkov in kliničnih izidov od koncentracije DNaze v BAL-u ali serumu ni znana.

Farmakokinetični podatki za zelo mlade ali geriatrične živali niso na voljo.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Karcinogenost

Šestdeset podgan vsakega spola je do 2 leti v spodnji respiratorni trakt prejelo dornazo alfa v odmerku 51, 101 oz. 246 µg/kg/dan. Ena kontrolna skupina je prejela zrak, druga kontrolna skupina enake velikosti pa je prejela vehikel. Podgane so dornazo alfa dobro prenašale. Niso opazili nenavadnih tipov tumorjev ali zvišane pojavnosti tumorjev, ki bi jih lahko pripisali onkogenosti preskušane snovi v respiratornem traktu ali drugih organih in tkivih podgan.

#### Mutagenost

Z Amesovim testom, testom na celicah mišjega limfoma, testom kromosomske aberacije v gojenih človeških limfocitih periferne krvi in mikronukleusnim testom na miših, niso našli genotoksičnega potenciala.

### Spremembe plodnosti

V študijah dornaze alfa na podganah niso ugotovili zmanjšanja plodnosti.

### Teratogenost

V študijah z dornazo alfa na kuncih in glodalcih niso ugotovili teratogenega učinka.

### Drugo

V raziskavi doječih opic cynomolgus, ki so intravensko prejemale visoke odmerke dornaze alfa (100 µg/kg v bolusu in 6 ur 80 µg/kg/uro), so v mleku opazili nizke koncentracije (< 0,1 % koncentracije opažene v serumu).

V 4-tedenski študiji toksičnosti po inhalaciji so mladim podganam 22 dni po skotitvi v spodnji respiratorni trakt dajali odmerke 0, 51, 102 in 260 µg/kg/dan. Dornazo alfa so podgane dobro prenašale, lezij respiratornega trakta niso našli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
kalcijev klorid dihidrat (E509)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Pulmozyme je v obliki vodne raztopine (brez pufra) in ga ne smemo redčiti ali mešati z drugimi učinkovinami ali raztopinami v nebulatorju, ker lahko pride do neželenih sprememb zgradbe in delovanja učinkovin.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila ne izpostavljajte visokim temperaturam.

Kratkotrajna enkratna izpostavljenost (do 24 ur pri temperaturi do 30 °C) ne spremeni stabilnosti zdravila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Pulmozyme je na voljo v plastičnih ampulah za enkratno uporabo iz polietilena nizke gostote. Volumen ene ampule je  $2,6 \pm 0,1$  ml. Iz vsake ampule preide 2,5 ml zdravila Pulmozyme v komoro nebulatorja.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vsebino ene 2,5-mg ampule zdravila Pulmozyme za enkratno uporabo s sterilno raztopino za inhaliranje je treba inhalirati enkrat na dan s priporočenim nebulatorjem.

- Zdravila Pulmozyme ne smemo mešati z drugimi zdravili ali raztopinami v nebulatorju (glejte poglavje 6.2).
- Zdravilo Pulmozyme lahko uporabljamo z jet nebulatorji/kompresorji, kot so npr. Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo Aide, prilagojen Respigard/Pulmo-Aide ali Acorn II/Pulmo-Aide.



- Zdravilo Pulmozyme lahko uporabljamo tudi z jet nebulatorji/kompresorji za večkratno uporabo, kot so Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy ali Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 ali MobilAire ali Porta-Neb.
- Lahko se uporablja nebulator Pari eFlow Rapid, elektronski nebulator za splošno uporabo z vibracijsko membransko tehnologijo. Enakovrednost med elektronskim nebulatorjem eFlow Rapid in jet nebulatorjem LC Plus je bila dokazana in vitro in in vivo. Povprečna porazdelitev kapljic glede na velikost v aerosolu iz nebulatorja eFlow Rapid v primerjavi z jet nebulatorjem LC Plus je opisana v nadaljevanju z uporabo simulatorja profila dihanja odraslega človeka. Mediana porazdelitvene mase delcev glede na aerodinamični premer je  $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$  ( $n = 16$ ) za eFlow Rapid in  $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$  ( $n = 12$ ) za LC Plus. Geometrična standardna deviacija je  $1,80 \pm 0,11$  za eFlow Rapid in  $2,14 \pm 0,04$  za LC Plus. Hitrost dovajanja zdravila je  $380 \pm 60 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $n = 88$ ) za eFlow Rapid in  $93 \pm 16 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $n = 40$ ) za LC Plus. Skupna količina dostavljenega zdravila je  $567 \pm 62 \mu\text{g}$  za eFlow Rapid in  $570 \pm 80 \mu\text{g}$  za LC Plus. Nebulator Pari eFlow Rapid morate uporabljati z opremo za vzdrževanje Pari EasyCare in ga čistiti vsak sedmi razprševalni cikel (cikel je opredeljen kot inhalacija ene ampule zdravila Pulmozyme z nebulatorjem, ki ji sledi čiščenje in razkuževanje v skladu z navodili za uporabo sistema nebulatorja Pari eFlow Rapid). Uporaba nebulatorja eFlow Rapid brez opreme za vzdrževanje EasyCare lahko vodi k manjšemu in bolj variabilnemu dostavljenemu odmerku zdravila.
- Bolniki, ki skozi celotno obdobje zdravljenja ne morejo vdihovati ali izdihovati skozi usta, lahko uporabljajo nebulator Pari Baby s tesno prilegajočo masko za obraz.
- Ultrazvočni nebulatorji niso primerni za uporabo zdravila Pulmozyme, ker ga lahko inaktivirajo oziroma povzročajo nesprejemljive lastnosti aerosola.
- Navodila proizvajalca glede uporabe in vzdrževanja nebulatorja ter kompresorja je treba natančno upoštevati.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Pulmozyme ampule so le za enkratno uporabo.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13G, 1000 Ljubljana

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/98/01306/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23.06.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 17.09.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.06.2020