

MONOGRAPHIE

PrPULMOZYME®

(dornase alfa)
recombinant

Pour inhalation, 1 mg/mL, 2,5 mg/ampoule

Norme reconnue

Une enzyme permettant le clivage de l'ADN
(mucolytique)

Distribué par :
Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date de rédaction :
Le 24 décembre 1993

Fabriqué par :
Genentech Inc., É.-U.

Date de révision :
Le 12 mars 2015

Numéro de contrôle : 174409

PULMOZYME® est une marque déposée de Genentech, Inc. utilisée sous licence
© Copyright 1993-2015, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	8
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	9
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

PrPULMOZYME®

dornase alfa

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Inhalation (avec un nébuliseur)	Solution / 1 mg/mL	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'administration quotidienne de PULMOZYME (dornase alfa) pour inhalation, en conjonction avec les traitements traditionnels, est indiquée pour le traitement des patients atteints de fibrose kystique afin de diminuer la fréquence des infections des voies respiratoires nécessitant l'administration parentérale d'antibiotiques et afin d'améliorer la fonction pulmonaire. L'innocuité et l'efficacité de l'administration quotidienne n'ont pas été démontrées chez les patients dont la CV est inférieure à 40 % de la valeur prévue, ni pendant une période supérieure à douze mois.

CONTRE-INDICATIONS

PULMOZYME (dornase alfa) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la dornase alfa, aux produits des cellules d'ovaire de hamster chinois ou à tout autre élément du produit. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PULMOZYME (dornase alfa) doit être administré en conjonction avec les traitements traditionnels de la fibrose kystique.

Les patients doivent être bien informés quant à l'utilisation et à l'entretien adéquats du nébuliseur et du compresseur nécessaires à l'administration du médicament.

Carcinogenèse et mutagenèse

Rien n'indique un pouvoir oncogène ou mutagène possible (voir TOXICOLOGIE : Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène pour une discussion des données animales).

Fonction sexuelle / reproduction

Les études animales n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité ou la performance de reproduction (voir TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et le développement).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de PULMOZYME n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects reliés à la grossesse ou au développement embryo-fœtal (voir TOXICOLOGIE : Études sur la reproduction et le développement). La prescription de PULMOZYME à une femme enceinte impose la prudence.

Femmes qui allaitent : Comme on ignore si la dornase alfa est excrétée dans le lait maternel, l'administration de PULMOZYME à une femme qui allaite impose la prudence (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacocinétique).

Enfants (< 5 ans) : L'expérience sur l'administration de PULMOZYME à des patients de moins de 5 ans est limitée. Son efficacité clinique chez les patients de moins de 5 ans n'a pas été établie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les données qui suivent sur les réactions indésirables reflètent l'expérience acquise durant les essais cliniques et après la commercialisation de PULMOZYME (dornase alfa), sur son administration au schéma posologique recommandé.

Les réactions indésirables attribuées à PULMOZYME sont rares (< 1/1000). Dans la plupart des cas, ces réactions sont bénignes, de nature transitoire et ne nécessitent pas une modification de la posologie de PULMOZYME.

Organisme entier :	Douleur thoracique (pleurétique/non cardiaque), fièvre
Appareil digestif :	Dyspepsie
Appareil respiratoire :	Altération de la voix (enrouement), pharyngite, dyspnée, laryngite, rhinite, réduction de la fonction pulmonaire
Peau et annexes cutanées :	Éruption cutanée, urticaire
Organes des sens :	Conjonctivite

Les patients qui connaissent des manifestations indésirables liées couramment à la fibrose kystique peuvent, en général, continuer sans danger leur traitement par PULMOZYME, comme l'indique le grand pourcentage des patients qui ont participé aux essais cliniques de PULMOZYME jusqu'à la fin.

Au début du traitement par PULMOZYME ou tout autre aérosol, il est possible que la fonction pulmonaire diminue et que l'expectoration de crachats augmente.

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Lors des essais cliniques, peu de patients ont connu des manifestations indésirables qui ont donné lieu à l'abandon permanent du traitement par PULMOZYME, et le taux d'abandon observé était similaire pour le placebo (2 %) et PULMOZYME (3 %).

Au cours d'une étude contrôlée, les taux de mortalité observés étaient semblables pour le placebo (1 %) et PULMOZYME (1 %). Les causes de mortalité étaient en corrélation avec l'évolution de la fibrose kystique et comprenaient l'apnée, l'arrêt cardiaque, l'arrêt cardio-respiratoire, le cœur pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'hémoptysie massive, la pneumonie, le pneumothorax et l'insuffisance respiratoire.

L'innocuité de l'administration quotidienne de PULMOZYME à la dose de 2,5 mg par inhalation a fait l'objet d'une étude de 2 semaines chez 98 patients atteints de fibrose kystique (65 patients de 3 mois à < 5 ans, 33 patients de 5 à ≤ 10 ans), qui ont tous subi un lavage bronchoalvéolaire le premier jour du traitement (étude Z0644g)¹⁰. La toux a été signalée plus souvent chez les tout jeunes enfants que chez les enfants plus âgés (29/65, 45 % vs 10/33, 30 %); tel était aussi le cas pour la toux modérée à sévère (24/65, 37 % vs 6/33, 18 %). Les autres manifestations avaient tendance à être d'intensité légère ou modérée. Par comparaison avec les enfants plus âgés, les jeunes enfants ont présenté un taux de rhinite plus élevé (23/65, 35 % vs 9/33, 27 %) et un taux d'éruptions cutanées plus élevé (4/65, 6 % vs 0/33). Les manifestations indésirables étaient fréquentes dans cette étude et certaines ont été attribuées au lavage bronchoalvéolaire. La nature des réactions indésirables était similaire à celle observée au cours des essais de plus grande envergure sur PULMOZYME.

Dans le cadre de cette étude non contrôlée de phase II (Z0644g), 98 patients âgés de 3 mois à 9 ans ont reçu PULMOZYME par inhalation tous les jours, à la dose de 2,5 mg (la dose recommandée). Le tableau 1 résume les réactions indésirables signalées pendant cette étude.

Tableau 1 Réactions indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients et chez > 1 patient pendant l'étude Z0644g

Manifestation indésirable par classe d'organe ou de système (MedDRA)	Nombre	Pourcentage (n = 98)
Infections et infestations		
Rhinite	12	12,2
Pharyngite	7	7,1
Troubles psychiatriques		
Nervosité	4	4,1
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4	4,1
Hyperkinésie	2	2,0
Troubles oculaires		
Conjonctivite	2	2,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Augmentation de la toux	35	35,7
Trouble pulmonaire	3	3,1
Hyperventilation	2	2,0
Altération de la voix	14	14,3
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	2	2,0
Nausées	2	2,0
Vomissements	7	7,1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées	2	2,0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	7	7,1
Réaction non évaluable	5	5,1
Explorations		
Augmentation des crachats	6	6,1

Réactions allergiques

Aucune anaphylaxie attribuable à l'administration de PULMOZYME n'a été signalée jusqu'à maintenant. Des cas d'éruption cutanée et d'urticaire bénins et transitoires ont été observés. Moins de 5 % des patients traités par PULMOZYME ont produit des anticorps dirigés contre ce médicament et aucun d'eux n'a formé des anticorps de type IgE contre PULMOZYME. Une amélioration du bilan fonctionnel pulmonaire a été notée même après l'apparition d'anticorps contre PULMOZYME.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les études cliniques ont démontré que PULMOZYME peut être administré de façon sûre et efficace en conjonction avec les traitements traditionnels de la fibrose kystique, dont l'administration orale, par inhalation et parentérale d'antibiotiques, de bronchodilatateurs, de suppléments enzymatiques, de vitamines, l'administration orale ou par inhalation de corticostéroïdes, et l'administration d'analgésiques. Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été menée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée pour la plupart des patients atteints de fibrose kystique est d'une ampoule à dose unitaire de 2,5 mg, inhalée une fois par jour, à l'aide d'un nébuliseur recommandé (voir Administration). Certains patients peuvent bénéficier d'une administration deux fois par jour (voir ESSAIS CLINIQUES, Études de phase III, Tableau 2).

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès qu'on se rend compte de l'oubli, puis on reprend le schéma posologique régulier. Ne pas prendre deux doses de PULMOZYME en même temps.

Administration

PULMOZYME ne doit pas être dilué ni mélangé avec d'autres médicaments dans le nébuliseur. Le fait de mélanger PULMOZYME avec d'autres médicaments peut entraîner des modifications indésirables physico-chimiques ou fonctionnelles de PULMOZYME ou du composé ajouté.

Il faut conseiller aux patients de presser chaque ampoule avant l'emploi pour en vérifier l'étanchéité.

Des essais cliniques ont été menés à l'aide des nébuliseurs et des compresseurs suivants :

- nébuliseurs à injection jetables Hudson T Up-draft II,
- nébuliseurs à injection jetables Marquest Acorn II avec compresseur Pulmo-Aide,
- nébuliseur réutilisable PARI LC Plus avec compresseur PARI PRONEB, et
- système de nébulisation eRapid comprenant le nébuliseur eRapid avec contrôleur eBase

Les patients incapables d'inspirer ou d'expirer par la bouche pendant toute la période de nébulisation peuvent utiliser le nébuliseur réutilisable PARI BABY avec un masque facial étanche. Ce nébuliseur est recommandé aux patients de moins de 5 ans. L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont été démontrées qu'avec l'utilisation de ces systèmes recommandés de nébuliseurs.

Aucune donnée clinique permettant d'affirmer l'innocuité et la sécurité de l'administration de PULMOZYME (dornase alfa) à l'aide d'autres systèmes de nébuliseurs n'est disponible actuellement. Le patient doit suivre les instructions du fabricant quant à l'utilisation et à l'entretien de l'équipement.

SURDOSAGE

Chez les rats et les singes, l'administration par inhalation de doses unitaires jusqu'à 180 fois supérieures aux doses administrées couramment dans le cadre des études cliniques est bien tolérée. Des doses unitaires de PULMOZYME (dornase alfa) pouvant atteindre 200 mg/kg, administrées par voie orale, sont aussi bien tolérées par les rats.

Des patients atteints de fibrose kystique ont reçu jusqu'à 20 mg 2 fois par jour pendant une période pouvant atteindre 6 jours, et 10 mg 2 fois par jour de façon intermittente (2 semaines avec et 2 semaines sans médicament) pendant 168 jours. Ces doses étaient bien tolérées.

Aucune donnée ne porte en particulier sur le surdosage des patients de moins de 5 ans.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PULMOZYME (dornase alfa) pour inhalation est une solution très purifiée, stérile, limpide et incolore de désoxyribonucléase I humaine recombinante (rhDNase), une enzyme permettant le clivage sélectif de l'ADN. La protéine est produite à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) issues du génie génétique, contenant le code d'ADN de la protéine humaine naturelle, la désoxyribonucléase I (DNase). Le produit est purifié par filtration tangentielle et par chromatographie sur colonne.

PULMOZYME est administré par inhalation sous forme de bruine en aérosol produite par un système de nébuliseur à air comprimé (voir ESSAIS CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). PULMOZYME peut aussi être administré sous forme d'aérosol à l'aide de la technologie du nébuliseur à membrane vibrante microperforée, Chaque ampoule à usage unique fournit 2,5 mL de la solution dans le contenant du nébuliseur.

La rétention des sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la fois à la diminution de la fonction pulmonaire et à l'exacerbation des infections chez les personnes atteintes de fibrose kystique^{2,3}.

Les sécrétions pulmonaires purulentes contiennent de très fortes concentrations d'ADN extracellulaire libéré par les leucocytes en dégénérescence qui s'accumulent en réaction à l'infection⁴. *In vitro*, PULMOZYME permet l'hydrolyse de l'ADN dans les expectorations des patients atteints de fibrose kystique et diminue la viscoélasticité des crachats¹.

Pharmacocinétique

Dans les quinze minutes suivant l'administration par inhalation de 2,5 mg de dornase alfa chez dix-huit personnes atteintes de fibrose kystique, on a pu mesurer des concentrations moyennes de

3 µg/mL de DNase dans les expectorations. Ces concentrations moyennes ont diminué à 0,6 µg/mL deux heures après l'inhalation. L'inhalation pendant 6 jours consécutifs de doses de dornase alfa pouvant atteindre 10 mg 3 fois par jour par 4 patients atteints de fibrose kystique n'a pas entraîné d'élévation significative des concentrations sériques de DNase au-dessus des concentrations endogènes normales^{5,6}. Aucune accumulation sérique de DNase n'a été observée après l'administration de doses pouvant atteindre 2,5 mg de dornase alfa, deux fois par jour pendant six mois, chez 321 personnes atteintes de fibrose kystique.

Pour des données pharmacocinétiques obtenues chez des patients de moins de 5 ans, voir ESSAIS CLINIQUES : Études de phase II.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

PULMOZYME doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), à l'abri de la lumière. Il doit être réfrigéré pendant le transport et ne doit pas être exposé à la température ambiante pendant une période totale de 24 heures. La solution doit être jetée si elle est trouble ou si elle a changé de couleur. Comme PULMOZYME ne contient aucun agent de conservation, l'ampoule doit être utilisée au complet ou jetée après son ouverture.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Chaque ampoule de PULMOZYME (dornase alfa) de 2,5 mL à usage unique contient 1,0 mg/mL (2,5 mg) de dornase alfa, dans une préparation contenant du chlorure de calcium dihydraté, du chlorure de sodium et de l'eau stérile pour injection. La solution ne contient aucun agent de conservation. La solution a un pH nominal de 6,3.

Conditionnement

PULMOZYME (dornase alfa) est offert en :

- **boîtes de 30 ampoules** : chaque boîte contient 5 sachets en pellicule d'aluminium contenant chacun 6 ampoules stériles, à usage unique, de dornase alfa, PULMOZYME.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dornase alfa

Nom chimique : désoxyribonucléase 1 humaine recombinante (rhDNase)

Formule et masse moléculaires : La glycoprotéine purifiée contient 260 acides aminés; son poids moléculaire est d'environ 37 000 daltons¹. La séquence primaire d'acides aminés est identique à celle de l'enzyme humaine d'origine.

Formule développée : non disponible

Propriétés physicochimiques : PULMOZYME pour inhalation est une solution très purifiée, stérile, limpide et incolore de désoxyribonucléase I humaine recombinante (rhDNase). Le pH nominal de la solution est de 6,3.

ESSAIS CLINIQUES

Études de phase II

PULMOZYME a fait l'objet d'une étude ouverte de 2 semaines auprès de patients de 3 mois à 9 ans, atteints de fibrose kystique (étude Z0644g)¹⁰. PULMOZYME a été administré tous les jours, à la dose de 2,5 mg par inhalation, à 98 patients âgés de 3 mois à ≤ 10 ans (65 patients de 3 mois à < 5 ans et 33 patients de 5 à ≤ 10 ans), qui ont subi un lavage bronchoalvéolaire (LBA) moins de 90 minutes après la première dose. Le nébuliseur réutilisable PARI BABY™ (muni d'un masque facial au lieu d'un embout buccal) a été utilisé avec les patients incapables de prouver qu'ils pouvaient inspirer ou expirer par la bouche pendant toute la période de traitement (54/65, 83 % des jeunes patients et 2/33, 6 % des patients plus âgés). La DNase a été décelée dans le liquide de LBA de tous les patients, mais les concentrations variaient considérablement, de 0,007 à 1,8 µg/mL. Au cours de la période d'exposition moyenne de 14 jours, la concentration sérique de DNase (moyenne ± écart type) a augmenté de 1,1 ± 1,6 ng/mL dans le groupe âgé de 3 mois à < 5 ans et de 0,8 ± 1,2 ng/mL dans le groupe âgé de 5 à ≤ 10 ans. La relation entre les concentrations dans le liquide de LBA ou le sérum, les manifestations indésirables et les résultats cliniques est inconnue.

Études de phase III

PULMOZYME a fait l'objet d'évaluations au cours d'une vaste étude randomisée et contrôlée par placebo, menée auprès de personnes atteintes de fibrose kystique âgées de 5 ans et plus, dont l'état était stable sur le plan clinique, dont la valeur de base de la capacité vitale (CV) était supérieure ou égale à 40 % de la valeur prévue et recevant un traitement traditionnel contre la fibrose kystique⁷. Les sujets ont reçu soit un placebo (325 patients), soit 2,5 mg de PULMOZYME une fois par jour (322 patients), soit 2,5 mg de PULMOZYME deux fois par

jour (321 patients) pendant six mois, administré à l'aide d'un nébuliseur Hudson T Up-draft II avec un compresseur Pulmo-Aide.

Par comparaison au placebo, les deux posologies de PULMOZYME ont entraîné une diminution significative du nombre d'infections des voies respiratoires nécessitant l'administration parentérale d'antibiotiques. L'administration de PULMOZYME a permis de diminuer le risque relatif d'infection des voies respiratoires dans une proportion de 27 % chez les patients ayant reçu 2,5 mg une fois par jour, et dans une proportion de 29 % chez ceux ayant reçu 2,5 mg deux fois par jour (voir Tableau 2). Les données suggèrent que les effets de PULMOZYME peuvent être moins prononcés chez les patients plus âgés (plus de 21 ans) que chez les patients plus jeunes, et que l'administration deux fois par jour peut être nécessaire chez les patients plus âgés. Les personnes dont la valeur de base de la CV est supérieure à 85 % peuvent aussi bénéficier davantage de l'administration deux fois par jour (voir Tableau 2). La diminution du risque d'infection des voies respiratoires observée chez les patients traités par PULMOZYME n'était pas en corrélation directe avec une amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) au cours des deux premières semaines de traitement.

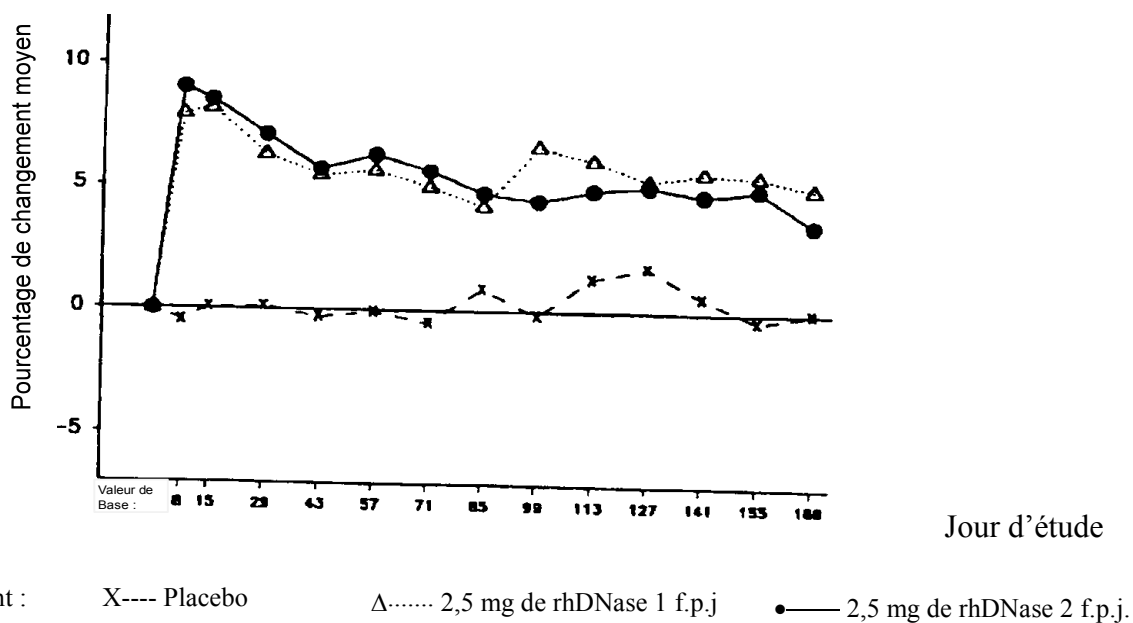
Dans les huit jours suivant le début du traitement par PULMOZYME, le VEMS moyen a augmenté de 7,9 % chez les patients ayant reçu le médicament une fois par jour et de 9,0 % chez ceux l'ayant reçu deux fois par jour, par comparaison aux valeurs de base. Le VEMS moyen global observé pendant le traitement au long cours a augmenté de 5,8 % par rapport à la valeur de base chez les patients ayant reçu 2,5 mg une fois par jour et de 5,6 % par rapport à la valeur de base chez ceux ayant reçu 2,5 mg deux fois par jour. Aucun changement significatif de la moyenne n'a été observé au cours des épreuves sur la fonction pulmonaire chez les patients ayant reçu le placebo (voir Figure 1).

Chez les patients âgés de 5 ans ou plus, dont la valeur de base de la CV était supérieure ou égale à 40 %, l'administration de PULMOZYME a diminué le taux d'incidence de primo-infections des voies respiratoires nécessitant l'administration parentérale d'antibiotiques et amélioré le VEMS moyen, quels que soient l'âge ou la valeur de base de la CV.

Tableau 2 Incidence de primo-infections des voies respiratoires nécessitant l'administration parentérale d'antibiotiques au cours d'un essai clinique contrôlé

	Placebo n = 325	2,5 mg 1 f.p.j n = 322	2,5 mg 2 f.p.j. n = 321
Pourcentage de patients infectés	43 %	34 %	33 %
Risque relatif (VS placebo)		0,73	0,71
Valeur-p (VS placebo)		0,015	0,007
Sous-groupe selon l'âge et la valeur de base de la CV	Placebo (n)	2,5 mg 1 f.p.j (n)	2,5 mg 2 f.p.j. (n)
Âge			
5 à 20 ans	42 % (201)	25 % (199)	28 % (184)
21 ans et plus	44 % (124)	48 % (123)	39 % (137)
Valeur de base de la CV			
40 à 85 %, prévue	54 % (194)	41 % (201)	44 % (203)
> 85 %, prévue	27 % (131)	21 % (121)	14 % (118)

Figure 1 : Pourcentage de changement moyen par rapport au VEMS initial



Autres études

PULMOZYME a également fait l'objet d'un essai randomisé, contrôlé par placebo, à double insu, de 2 ans, visant à déterminer si l'administration prolongée de PULMOZYME à de jeunes patients (de 6 à 10 ans) atteints de fibrose kystique maintenait la fonction pulmonaire et réduisait les exacerbations des voies respiratoires¹¹. En tout, 474 patients ont été randomisés dans le cadre de cet essai (239 dans le groupe sous PULMOZYME et 235 dans le groupe sous placebo). Au départ, le VEMS moyen était 95 % de la valeur prévue; le débit maximum expiratoire au milieu de l'expiration (DME₂₅₋₇₅) moyen, 85 % de la valeur prévue et la CV, 102 % de la valeur prévue. Après 2 ans de traitement, l'amélioration du VEMS observée chez les patients traités par PULMOZYME comparativement au placebo, en pourcentage de la valeur prévue, était de $3,2 \pm 1,2$ ($p = 0,006$). Une augmentation du VEMS a été observée pendant un maximum de 48 semaines de traitement; après 2 ans, les patients traités par PULMOZYME avaient maintenu leur VEMS initial, tandis que les patients témoins présentaient en moyenne une diminution par rapport au départ. Des améliorations correspondantes du DME₂₅₋₇₅ ($7,9 \pm 2,3$, $p = 0,008$) et de la CV ($0,7 \pm 1,0$, $p = 0,51$) ont été constatées chez les patients traités par PULMOZYME comparativement au placebo. Le risque d'exacerbations des voies respiratoires était réduit de 34 % dans le groupe sous PULMOZYME par comparaison avec le placebo (RR = 0,33, $p = 0,048$).

Chez les patients dont la CV était inférieure à 40 % de la valeur prévue, l'administration à brève échéance de PULMOZYME n'a pas entraîné une amélioration de la fonction pulmonaire. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer les effets de l'administration prolongée sur la fonction pulmonaire et sur les risques d'infection chez ces personnes.

Des essais cliniques ont indiqué que le traitement par PULMOZYME peut se poursuivre ou débiter au cours d'une exacerbation respiratoire aiguë.

Des études de détermination de la posologie à brève échéance ont démontré qu'une posologie supérieure à 2,5 mg 2 fois par jour n'entraîne pas une meilleure amélioration du VEMS. Les patients ayant reçu le médicament suivant un schéma posologique cyclique (c.-à-d. administration de 10 mg 2 fois par jour de PULMOZYME pendant 14 jours, suivie d'une période de sevrage thérapeutique de 14 jours) ont présenté une amélioration rapide du VEMS au début de chaque cycle et un retour à la valeur de base à chaque interruption de l'administration de PULMOZYME.

L'étude ML28249 (IMPART) était une étude multicentrique et randomisée de phase IV en mode ouvert avec deux périodes de permutation visant à comparer, chez 85 patients atteints de fibrose kystique, l'efficacité et l'innocuité de PULMOZYME administré à l'aide de deux systèmes de nébulisation différents : le système PARI eRapid et le nébuliseur réutilisable PARI LC Plus. Le principal critère d'évaluation de l'étude ML28249 a été atteint, soit l'équivalence entre le système PARI eRapid (système à l'étude) et le nébuliseur réutilisable PARI LC Plus (système témoin) quant à la fonction pulmonaire, évaluée par le pourcentage de la valeur prévue du VEMS (intervalle de confiance [IC] à 95 % du rapport système à l'étude/système témoin : 99,2 %, 102,5 %). La fréquence, la gravité et la nature des manifestations indésirables du traitement étaient similaires avec les deux systèmes de nébulisation. La durée moyenne de l'administration

de PULMOZYME rapportée par les patients était de 2,7 minutes avec le nébuliseur eRapid, comparativement à 10,2 minutes avec le nébuliseur réutilisable PARI LC Plus.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

In vitro, la rhDNase diminue de façon significative la viscoélasticité des crachats infectés caractéristiques de la fibrose kystique, comme on peut le mesurer par viscosimétrie quantitative. La diminution de la viscoélasticité était fonction de la concentration, selon un intervalle de concentration de 1 à 20 µg de rhDNase par mL d'expectoration. Une diminution supérieure à 50 % de la viscoélasticité a été observée à des concentrations de 2 à 4 µg/mL¹. Des concentrations semblables de DNase se retrouvent dans les expectorations des personnes atteintes de fibrose kystique 15 minutes après l'inhalation d'une dose de 2,5 mg de PULMOZYME (dornase alfa).

Innocuité pharmacologique et toxicité aiguë

Au cours d'études menées sur des rats, on a évalué les effets de la dornase alfa sur le système rénal, le système gastro-intestinal et le système nerveux central après l'administration d'un bolus intraveineux unique. Des doses pouvant atteindre 10,0 mg/kg n'ont eu aucun effet apparent sur les paramètres pharmacologiques étudiés.

Des doses unitaires de dornase alfa pouvant atteindre 10,0 mg/kg, administrées par bolus intraveineux, n'ont eu aucun effet apparent chez des singes *Cynomolgus*.

Lorsque l'on a administré par instillation une dose unitaire (0,1 mL, 5 mg/mL) de dornase alfa dans le cul-de-sac conjonctival de lapins, dans le but d'évaluer les risques d'irritation oculaire, aucune irritation n'a été observée jusqu'à 72 heures après l'application.

Pharmacocinétique

Après l'inhalation, la biodisponibilité pulmonaire de la dornase alfa était < 15 % chez les rats et < 2 % chez les singes. Après l'administration par voie intraveineuse chez des rats et des primates, la dornase alfa était rapidement éliminée de la circulation générale, et aucun signe d'accumulation n'a été observé.

Dans le cadre d'une étude menée chez des guenons *Cynomolgus* qui allaitaient et recevaient de fortes doses de dornase alfa par voie intraveineuse, de faibles concentrations de dornase alfa (< 0,1 % des concentrations observées dans le sérum de guenons *Cynomolgus* gravides) ont été décelées dans le lait maternel. Quand ce médicament est administré à des humains à la posologie recommandée, l'absorption systémique de dornase alfa est minime; on ne devrait donc pas retrouver de concentrations mesurables de dornase alfa dans le lait humain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Femmes qui allaitent).

TOXICOLOGIE

L'innocuité de la dornase alfa a été évaluée par des études de toxicité aiguë et subaiguë chez des rats, des singes et des souris. Des études de toxicité subchronique par inhalation ont été menées

sur des rats et des singes. Une étude sur le pouvoir cancérogène menée sur des rats est terminée. Des études sur la mutagénicité, la reproduction et la tératogénicité ont été menées sur des rats et des lapins.

ÉTUDES SUR L'ADMINISTRATION À BRÈVE ÉCHÉANCE DE DOSES MULTIPLES			
ESPÈCE / VOIE	DOSE INHALÉE / DURÉE	DOSE AUX VRI*	REMARQUES
Rat / Inhalation	0, 0,21, 0,75, 2,18 mg/kg 4 semaines et 4 semaines de sevrage	0, 0,02, 0,06, 0,24 mg/kg	Bien tolérée à toutes les doses. Outre une augmentation en fonction de la dose de l'incidence de titres d'anticorps sériques à la 4 ^e semaine (5, 10 et 32 % chez les groupes ayant reçu des doses faibles, moyennes et fortes, respectivement), il n'y a eu aucune observation significative avant le décès. On a observé des traces microscopiques d'alvéolite chez les rats ayant reçu de fortes doses. Cette modification avait régressé complètement à la fin de la période de sevrage.
Singe / Inhalation	0, 0,25, 0,53, 2,15 mg/kg 4 semaines et 4 semaines de sevrage	0, 0,14, 0,29, 1,18 mg/kg	Bien tolérée à toutes les doses. Aucune observation significative avant le décès. Une augmentation en fonction de la dose de l'incidence de titres d'anticorps sériques (4 ^e sem.) a été observée (50, 75 et 92 % aux doses faibles, moyennes et fortes, respectivement). Les titres chez les singes en sevrage après avoir reçu de fortes doses sont demeurés inchangés à la 8 ^e semaine. À la 4 ^e semaine, un des animaux ayant reçu de fortes doses présentait des traces microscopiques de bronchiolite.

* Les doses des études de l'administration par inhalation sont des estimations des doses inhalées. Les doses dans les voies respiratoires inférieures (VRI) sont plus faibles, en fonction de la ventilation-minute et de la fraction déposée dans les VRI.

ÉTUDES SUR L'ADMINISTRATION À LONGUE ÉCHÉANCE DE DOSES MULTIPLES			
ESPÈCE / VOIE	DOSE INHALÉE / DURÉE	DOSES AUX VRI*	REMARQUES
Rat / Inhalation	0, 0,44, 0,87, 2,23 mg/kg 26 semaines et 4 semaines de sevrage	0, 0,05, 0,10, 0,25 mg/kg	Bien tolérée à toutes les doses. Aucun décès ni aucune modification pathologique clinique ou macroscopique reliés au traitement n'ont été observés. Une incidence de titres d'anticorps positifs non fonction de la dose à la 27 ^e semaine était évidente à toutes les doses. Des concentrations sériques de dornase alfa étaient évidentes aux doses moyennes et fortes. Sur le plan microscopique, on a observé une augmentation du nombre d'animaux présentant des centres germinatifs dans le tissu lymphoïde des bronches (toutes les doses), une augmentation du nombre de femelles présentant des centres germinatifs dans les ganglions lymphatiques des bronches (toutes les doses) et des foyers d'alvéolite minime à légère (doses moyennes et fortes). À l'exception des alvéolites observées aux doses moyennes, tous ces changements étaient

ÉTUDES SUR L'ADMINISTRATION À LONGUE ÉCHÉANCE DE DOSES MULTIPLES			
ESPÈCE / VOIE	DOSE INHALÉE / DURÉE	DOSES AUX VRI*	REMARQUES
			réversibles.
Singe / Inhalation	0, 0,38, 1,00, 1,76 et 2,00 mg/kg† 26 semaines et 4 semaines de sevrage † régime posologique cyclique (semaines 1 à 13 et 22 à 26)	0, 0,21, 0,55, 0,98 et 1,11 mg/kg	Bien tolérée à toutes les doses. Aucune modification pathologique clinique ou macroscopique reliée au traitement n'a été observée. Des titres d'anticorps positifs ont d'abord été observés à la 4 ^e semaine, et ont persisté pendant toute la durée du traitement et de la période de sevrage (toutes les doses). Les concentrations sériques de dornase alfa n'ont indiqué aucune accumulation systémique significative. Des signes microscopiques de manchonnage périvasculaire, d'hyperplasie lymphoïde péribronchique, de bronchiolite/alvéolite dans les voies respiratoires distales et de sidérophage dans le tissu pulmonaire ont été observés à toutes les doses. Chez les animaux dont le titre d'anticorps était élevé, la tendance générale était à l'élévation du taux d'incidence et à l'augmentation de la gravité des lésions pulmonaires. Dans l'ensemble, on observait une régression des modifications histopathologiques du tissu pulmonaire à la fin de la période de sevrage. L'administration suivant un régime cyclique (deux mois) à fortes doses n'a eu aucune influence sur le profil d'innocuité de la dornase alfa relativement au traitement continu.

* Les doses des études de l'administration par inhalation sont des estimations des doses inhalées. Les doses dans les voies respiratoires inférieures (VRI) sont plus faibles, en fonction de la ventilation-minute et de la fraction déposée dans les VRI.

De plus, on a mené des études sur l'administration pendant deux semaines de doses répétées allant jusqu'à 1,2 mg/kg/jour par voie intraveineuse chez des rats et des primates. On n'a observé aucune preuve de toxicité générale.

Pouvoir mutagène

Aucune manifestation d'un pouvoir mutagène n'a été observée à la suite des tests d'Ames effectués sur six souches différentes de bactéries (4 de *S. typhimurium* et 2 de *E. coli*), à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/boîte de Petri, ni après une analyse cytogénétique sur des lymphocytes circulants humains à des concentrations allant jusqu'à 2 000 µg/boîte de Petri, et une analyse du lymphome de la souris à des concentrations allant jusqu'à 1 000 µg/boîte de Petri, avec et sans activation métabolique. La dornase alfa a fait l'objet d'un test d'induction du micronoyau (*in vivo*) afin d'évaluer sa capacité à provoquer des lésions chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse des souris après l'administration d'un bolus intraveineux pouvant atteindre 10 mg/kg pendant 2 jours consécutifs. Aucune manifestation de lésion chromosomique n'a été observée.

Études sur la reproduction et le développement

Des études sur la reproduction ont été menées sur des rats et des lapins auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses pouvant atteindre 10 mg/kg/jour, soit une exposition systémique 600 fois supérieure à celle prévue à la suite de l'administration de la dose recommandée chez

l'humain. Ces études n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune lésion sur le fœtus, ni aucun effet sur son développement provoqué par la dornase alfa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes enceintes).

Pouvoir cancérogène

Des études s'étendant sur la vie de rats Sprague Dawley n'ont révélé aucun pouvoir cancérogène quand la dornase alfa était administrée à des doses allant jusqu'à 246 µg/kg de poids corporel par jour. La dornase alfa était administrée sous forme d'aérosol pendant un maximum de 30 minutes par jour, tous les jours pendant deux ans, pour produire des doses allant jusqu'à 246 µg/kg par jour dans les voies respiratoires inférieures, soit des doses pouvant atteindre 28,8 fois la dose clinique. Il n'y avait pas plus de tumeurs bénignes ou malignes, ni de types inhabituels de tumeurs après l'exposition des rats à PULMOZYME pendant leur vie entière.

RÉFÉRENCES

1. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9188-92.
2. Boat TF. Cystic Fibrosis. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: Saunders WB, 1988;1:1126-52.
3. Collins FS. Cystic Fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992;256:774-9.
4. Potter JL, Spector S, Matthews LW, Lemm J. Studies of pulmonary secretions. *Amer Rev of Respiratory Disease* 1969;99:909-15.
5. Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P, Shak S, Robinson WW, Jolley C, et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *New Eng J Med* 1992;326:812-5.
6. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Shak S, Montgomery AB, Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *JAMA* 1992;267(14):1947-51.
7. Fuchs HJ, Borowitz D, Christiansen D, Morris E, Nash M, Ramsey B, et al. Aerosolized recombinant human DNase reduces pulmonary exacerbations and improves pulmonary function in patients with cystic fibrosis. Presented by Mary Ellen Wohl, M.D. at the 36th Annual Conference on Chest Disease, Intermountain Thoracic Society, January 26, 1993.
8. Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, Christiansen D, Fuchs H, Empey D, Geddes D, Hodson M. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet* 1993;342:199-202.
9. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, Burke W, Colin AA, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145-151.
10. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: A bronchoscopic study. *J Pediatr* 1998;133:486-491.
11. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139:813-20.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPULMOZYME®
dornase alfa

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de PULMOZYME pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur PULMOZYME. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

PULMOZYME sert à traiter les patients atteints de fibrose kystique. Il contribue à décomposer l'épais mucus des voies respiratoires, ce qui améliore la fonction pulmonaire et réduit le risque d'infection des voies respiratoires.

Effets de ce médicament

PULMOZYME contient un ingrédient actif appelé dornase alfa ou désoxyribonucléase I humaine recombinante (rhDNase), qui est une protéine synthétique similaire à une protéine naturelle de l'humain, appelée DNase. PULMOZYME agit en facilitant la décomposition du mucus épais qui est produit dans les poumons des patients atteints de fibrose kystique.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Allergie à PULMOZYME ou à n'importe quel de ses ingrédients

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de PULMOZYME est la dornase alfa.

Ingrédients non médicinaux

Chlorure de calcium, chlorure de sodium et eau

Présentation

Ampoule de 2,5 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre PULMOZYME dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par votre médecin.
- Si vous prenez tout autre médicament, qu'il ait été prescrit ou non par votre médecin.
- Si vous êtes enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.

Cette information vous aidera, vous et votre médecin, à décider si vous devriez suivre un traitement par PULMOZYME et quelles précautions particulières vous pourriez devoir prendre durant votre traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devriez continuer à prendre vos médicaments habituels pour la fibrose kystique (par exemple, antibiotiques, bronchodilatateurs, suppléments d'enzymes, vitamines, corticostéroïdes et analgésiques) pendant votre traitement par PULMOZYME.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

La dose habituelle est le contenu d'une ampoule à prendre une fois par jour par inhalation. Il peut être avantageux pour certains patients de prendre PULMOZYME deux fois par jour. Votre médecin décidera de ce qui convient le mieux à votre cas.

N'INHALEZ PAS PULMOZYME TANT QUE VOTRE MÉDECIN NE VOUS A PAS MONTRÉ LA BONNE TECHNIQUE.

PULMOZYME ne devrait être administré qu'à l'aide des nébuliseurs et compresseurs indiqués dans les tableaux suivants :

Systèmes de nébuliseur à injection et de compresseur recommandés

Nébuliseur à injection	Compresseur
Hudson T Up-draft II et	Pulmo-Aide
Marquest Acorn II et	Pulmo-Aide
Nébuliseur réutilisable PARI LC Plus et	PARI PRONEB
PARI BABY et	PARI PRONEB

Systèmes de nébuliseur recommandé

Système de nébuliseur eRapid (comprenant le nébuliseur eRapid et le contrôle eBase)

Gardez tout autre système d'inhalation de médicament à l'écart de PULMOZYME. N'utilisez pas d'autres médicaments pour inhalation en même temps dans le nébuliseur. N'utilisez pas de masque. Utilisez l'embout buccal fourni avec le nébuliseur.

Si vous êtes incapable de respirer par la bouche pendant toute la période de nébulisation, vous pouvez utiliser le nébuliseur réutilisable PARI BABY. Ce nébuliseur est recommandé aux patients de moins de 5 ans. Avant de l'utiliser, veuillez en discuter avec votre médecin. Le nébuliseur PARI BABY est identique au nébuliseur réutilisable PARI LC Plus sauf que l'embout buccal est remplacé par un masque facial étanche relié à un coude.

Les directives d'assemblage et d'utilisation du système de nébuliseur eRapid diffèrent de celles des autres systèmes de nébuliseurs à injection avec compresseurs.

- Si vous utilisez un système de **nébuliseur à injection avec compresseur**, veuillez consulter la **Section A**.
- Si vous utilisez le **système de nébuliseur eRapid**, veuillez consulter la **Section B**.

Les renseignements ci-inclus ne doivent pas remplacer une discussion avec votre médecin au sujet de votre maladie ou de votre traitement. De même, ils ne doivent pas remplacer le manuel d'instructions du fabricant, dont vous avez besoin pour une utilisation appropriée de chaque appareil.

SECTION A) SYSTÈMES DE NÉBULISEUR À INJECTION AVEC COMPRESSEURS

- Hudson T Up-draft II et Pulmo-Aide
- Marquest Acom II et Pulmo-Aide
- Nébuliseur réutilisable PARI LC Plus et PARI PRONEB
- PARI BABY et PARI PRONEB

SI VOUS UTILISEZ LE SYSTÈME DE NÉBULISEUR eRAPID, VEUILLEZ CONSULTER LA SECTION B.

Articles nécessaires à l'administration

- ◆ 1 ampoule de PULMOZYME
- ◆ Compresseur
- ◆ Contenant du nébuliseur avec bouchon à vis ou à pression
- ◆ Raccord en T en plastique (pas nécessaire avec PARI BABY)
- ◆ Tube flexible pour aérosol (pas nécessaire avec PARI BABY)
- ◆ Embout buccal ou masque facial PARI BABY propre
- ◆ Tube de raccord long
- ◆ Pince-nez (facultatif, pas nécessaire avec PARI BABY)
- ◆ Livret d'instructions pour le nébuliseur, fourni par le fabricant

LES INSTRUCTIONS SUIVANTES CONSTITUENT UN GUIDE POUR L'ASSEMBLAGE ET L'UTILISATION DES NÉBULISEURS RECOMMANDÉS.

Préparation du traitement

1. Se laver les mains à fond avec de l'eau et du savon avant de préparer la médication. Cette mesure aide à prévenir les infections.
2. Nettoyer le dessus d'une table et y déposer les éléments du nébuliseur. Placer le compresseur sur la table pour qu'il soit accessible. Vérifier le fonctionnement du compresseur en le mettant en marche et en plaçant un doigt devant la sortie d'air (« air out ») afin de sentir le débit d'air. Arrêter le compresseur.
3. Sortir une ampoule PULMOZYME de son sachet gardé au réfrigérateur et vérifier que la date de péremption n'est pas dépassée. Ne pas utiliser l'ampoule PULMOZYME si la date de péremption est dépassée. Vérifier également l'étanchéité de l'ampoule en la renversant et en la pressant délicatement. S'il semble y avoir une fuite, ne pas utiliser l'ampoule PULMOZYME en question. Examiner ensuite la solution PULMOZYME. Celle-ci devrait être limpide et exempte de particules. Ne pas utiliser une solution PULMOZYME qui est trouble ou qui a changé de couleur; la retourner plutôt au pharmacien ou au médecin.
4. Brancher le tube de raccord long à la sortie d'air (« air out ») du compresseur.
5. Insérer l'embout buccal dans l'extrémité élargie du T en plastique. Raccorder le tube flexible à l'autre extrémité du T. (Si vous utilisez PARI BABY, sautez cette étape.)
6. Dévisser ou enlever le bouchon du contenant du nébuliseur. Déposer le contenant sur la table, face vers le haut.
7. Tenir fermement la languette à la base de l'ampoule PULMOZYME, tout en prenant soin de ne pas comprimer le corps de l'ampoule, puis casser par torsion la partie supérieure de l'ampoule.
8. Renverser l'ampoule et la comprimer doucement afin d'en vider le contenu dans le contenant du nébuliseur. Comprimer l'ampoule jusqu'à ce qu'elle soit vide. **Il est très important d'utiliser la dose complète du médicament.** Visser ou remettre le bouchon sur le contenant du nébuliseur.

9. Brancher le T en plastique au bouchon du nébuliseur. (Dans le cas de PARI BABY, fixer le coude et le masque à la sortie du nébuliseur.)
10. Brancher l'extrémité ouverte du long tube à l'orifice situé au fond du contenant du nébuliseur en poussant fermement vers le haut.
11. Mettre le compresseur en marche et vérifier si une bruine s'échappe du nébuliseur.

Administration du traitement

SI VOUS UTILISEZ UN AUTRE NÉBULISEUR QUE PARI BABY, SUIVEZ LES INSTRUCTIONS SUIVANTES.

1. Placer l'embout buccal entre les dents et sur la langue. S'assurer de ne pas obstruer le passage de l'air avec la langue. Respirer normalement, en inhalant et en expirant par la bouche. **Ne pas respirer par le nez.** En cas de difficulté à ne respirer que par la bouche, utiliser un pince-nez.
2. La présence de condensation dans le long tube de raccord ne pose aucun problème. Lorsque le nébuliseur commence à « cracher », taper doucement sur le contenant du nébuliseur et continuer à respirer jusqu'à ce que le contenant soit vide ou cesse d'émettre de la bruine.

En cas d'interruption ou de toux pendant le traitement, arrêter le compresseur et prendre soin de ne pas laisser s'échapper le médicament. Pour reprendre le traitement, remettre le compresseur en marche et continuer. Le traitement complet dure habituellement 10 à 15 minutes.

Il est important d'inhaler toute la dose de PULMOZYME. En cas de fuite ou d'humidité provenant du nébuliseur pendant le traitement, arrêter le compresseur et vérifier si le bouchon du nébuliseur est bien scellé avant de poursuivre le traitement.

SI VOUS VOUS SERVEZ DU NÉBULISEUR PARI BABY POUR ADMINISTRER PULMOZYME À VOTRE ENFANT, SUIVEZ LES INSTRUCTIONS SUIVANTES.

1. Mettre le masque facial doucement mais fermement sur le nez et la bouche de l'enfant. S'assurer que le masque est placé de manière étanche sur le visage de l'enfant pour qu'il reçoive la dose complète de PULMOZYME. Durant le traitement, l'enfant peut être assis, couché ou debout. Il est important de maintenir le nébuliseur à la verticale durant tout le traitement. Le coude permet d'ajuster la position du masque tout en maintenant le nébuliseur à la verticale.
2. Lorsque le nébuliseur commence à « cracher », taper doucement sur le contenant du nébuliseur et poursuivre le traitement jusqu'à ce que le contenant soit vide ou cesse d'émettre de la bruine.
 - En cas d'interruption ou de toux pendant le traitement, arrêter le compresseur et prendre soin de ne pas laisser s'échapper PULMOZYME.
 - Si le masque n'a pas été enlevé et si le traitement peut recommencer, remettre simplement le compresseur en marche.
 - Si le masque a été enlevé, retourner à l'étape 1. Le traitement complet dure habituellement 10 à 15 minutes.
3. Il est important que l'enfant inhale toute la dose de PULMOZYME. En cas de fuite ou d'humidité provenant du nébuliseur pendant le traitement, arrêter le compresseur et s'assurer que le bouchon du nébuliseur est bien scellé avant de remettre le compresseur en marche.

Après le traitement

Arrêter le compresseur et démonter le système de nébuliseur, mettre de côté le tube flexible et le long tube de raccord.

SUIVEZ LES RECOMMANDATIONS DU FABRICANT POUR L'ENTRETIEN DU NÉBULISEUR ET DU COMPRESSEUR.

SECTION B) SYSTÈME DE NÉBULISEUR eRAPID

- Le système de nébuliseur eRapid comprend le nébuliseur eRapid et le contrôleur eBase.

SI VOUS UTILISEZ UN SYSTÈME DE NÉBULISEUR À INJECTION AVEC COMPRESSEUR, VEUILLEZ CONSULTER LA SECTION A.

Articles nécessaires à l'administration

- 1 ampoule de PULMOZYME
- le système de nébuliseur eRapid, comprenant
 - un nébuliseur eRapid (nébuliseur)
 - un contrôleur eBase (contrôleur)
- Une source de courant :
 - Le contrôleur fonctionne avec 4 piles AA (jetables ou rechargeables)
 - Le contrôleur fonctionne également avec le bloc d'alimentation AC branché dans une prise de courant normale (110 volt)
- Pince-nez (facultatif)
- Manuel d'instructions pour le système de nébuliseur eRapid fourni par le fabricant

LES INSTRUCTIONS SUIVANTES CONSTITUENT UN GUIDE POUR L'ASSEMBLAGE ET L'UTILISATION DU SYSTÈME DE NÉBULISEUR eRAPID.

Préparation du traitement

1. Se laver les mains à fond avec de l'eau et du savon avant de préparer la médication. Cette mesure aide à prévenir les infections.
2. Nettoyer le dessus d'une table et y déposer les éléments du nébuliseur. Vérifier que les piles du contrôleur sont chargées ou que l'unité est branché dans une prise électrique. Appuyer sur le bouton ON/OFF et le maintenir enfoncé pendant quelques secondes afin de vérifier si le contrôleur se mettra en marche. Une fois le contrôleur en marche, appuyer sur le bouton ON/OFF et le maintenir enfoncé afin d'éteindre le contrôleur.
3. Sortir une ampoule PULMOZYME de son sachet gardé au réfrigérateur et vérifier que la date de péremption n'est pas dépassée. Ne pas utiliser l'ampoule PULMOZYME si la date de péremption est dépassée. Vérifier également l'étanchéité de l'ampoule en la renversant et en la pressant délicatement. S'il semble y avoir une fuite, ne pas utiliser l'ampoule PULMOZYME en question. Examiner ensuite la solution PULMOZYME. Celle-ci devrait être limpide et exempte de particules. Ne pas utiliser une solution PULMOZYME qui est trouble ou qui a changé de couleur; la retourner plutôt au pharmacien ou au médecin.
4. Pour assembler le système de nébuliseur eRapid, suivre les instructions contenues dans le manuel du fabricant pour ce système concernant le nettoyage et l'assemblage. Entre autres, s'assurer de nettoyer et de désinfecter les composants du système au moins une fois avant la première utilisation. Le système de nébuliseur eRapid comprend plusieurs petites pièces qui doivent être assemblées correctement pour que la dose de PULMOZYME puisse être administrée.
5. Une fois le système de nébuliseur eRapid assemblé, préparer l'ampoule PULMOZYME. Tenir fermement la languette à la base de l'ampoule PULMOZYME, tout en prenant soin de ne pas comprimer le corps de l'ampoule, puis casser par torsion la partie supérieure de l'ampoule.
6. Renverser l'ampoule et la comprimer doucement afin d'en vider le contenu dans le réservoir de médicament. Comprimer l'ampoule jusqu'à ce qu'elle soit vide. **Il est très important d'utiliser la dose complète du médicament.** Aligner les fentes du couvercle avec les encoches du réservoir. Visser le couvercle jusqu'au bout, dans le sens des aiguilles d'une montre; le nébuliseur est presque prêt à l'emploi.
7. Appuyer sur le bouton ON/OFF du contrôleur et le maintenir enfoncé quelques secondes. Le contrôleur émettra un « bip » et l'indicateur lumineux deviendra vert. Une bruine commencera à s'échapper du nébuliseur.

Administration du traitement

1. S'assurer de tenir le nébuliseur eRapid bien droit pendant l'utilisation; s'il est penché, la dose reçue pourrait ne

pas être complète.

2. Placer l'embout buccal entre les dents et sur la langue. S'assurer de ne pas obstruer le passage de l'air avec la langue. Respirer normalement, en inhalant et en expirant par la bouche. **Ne pas respirer par le nez.** En cas de difficulté à ne respirer que par la bouche, utiliser un pince-nez.
3. En cas d'interruption ou de toux pendant le traitement, arrêter le contrôleur en maintenant le bouton ON/OFF enfoncé pendant 1 seconde. Pour reprendre le traitement, appuyer sur le bouton ON/OFF et le maintenir enfoncé pendant 1 seconde, et continuer le traitement jusqu'à ce que le contrôleur émette deux « bips ». Le nébuliseur s'éteindra automatiquement lorsque toute la dose aura été administrée. Le traitement complet dure habituellement 1 à 5 minutes.

Après le traitement

1. **Il est important d'inhaler toute la dose de PULMOZYME.** Après le traitement, il devrait rester environ 1/5 de cuillerée à thé (1 mL) de médicament dans le réservoir. Dévisser le couvercle du réservoir et vérifier la quantité restante. S'il reste plus de 1/5 de cuillerée à thé (1 mL) de médicament dans le réservoir, revisser le couvercle du réservoir et continuer le traitement. Une fois le traitement terminé, jeter le restant de médicament (1/5 cuillerée à thé ou 1 mL) qui se trouve dans le réservoir.
2. Si le contrôleur est en marche, l'éteindre en maintenant enfoncé le bouton ON/OFF.
3. Démonter le système de nébuliseur. Jeter l'ampoule vide de PULMOZYME dans les ordures ménagères. Consulter la **notice d'utilisation du fabricant** pour connaître les directives pour le nettoyage. Plus précisément, lorsque le nébuliseur eRapid est utilisé pour l'administration de PULMOZYME, il est recommandé d'utiliser l'aide au nettoyage EasyCare pour nettoyer le tamis générateur d'aérosol une fois par semaine. Conformément aux directives d'utilisation de l'aide au nettoyage EasyCare, il ne faut pas nettoyer le tamis générateur d'aérosol plus de 25 fois avec l'aide au nettoyage EasyCare.

SUIVRE LES RECOMMANDATIONS DU FABRICANT POUR L'ENTRETIEN DE VOTRE SYSTÈME DE NÉBULISEUR.

Surdosage

Si vous avez pris plus que la quantité prescrite de PULMOZYME, communiquez immédiatement avec votre médecin.

En cas de surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de PULMOZYME, prenez-la le plus tôt possible. S'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'altération de la voix, le mal de gorge, la laryngite, la toux, les éruptions cutanées, la douleur thoracique et la conjonctivite. Ces effets sont généralement bénins et s'atténuent habituellement quelques semaines après le début du traitement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par PULMOZYME, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Gardez le médicament au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, dans son sachet en pellicule d'aluminium.
- Protégez-le de la chaleur et de la lumière directe. Ne le prenez pas s'il a été exposé à la température ambiante pendant plus de 24 heures.
- Ne le prenez pas s'il est trouble ou s'il a changé de couleur.
- Ne le prenez pas si la date d'expiration imprimée sur l'emballage est passée.
- Gardez-le hors de la portée des jeunes enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- **En ligne, à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345**
- **En remplissant le formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et en l'envoyant par :**
 - **télécopieur (sans frais) : 1-866-678-6789**
 - **Par la poste :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
IA : 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour le signalement des réactions indésirables sur le site Web MedEffect^{MC} Canada, à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse suivante : www.rochecanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La-Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : Le 12 mars 2015

© Copyright 1993-2015, Hoffmann-La Roche Limitée

PULMOZYME[®] est une marque déposée de Genentech Inc., utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Fabriqué par : Genentech Inc., South San Francisco, CA, É.-U.

Distribué par : Hoffmann-La Roche Limitée, Mississauga (Ontario), L5N 5M8