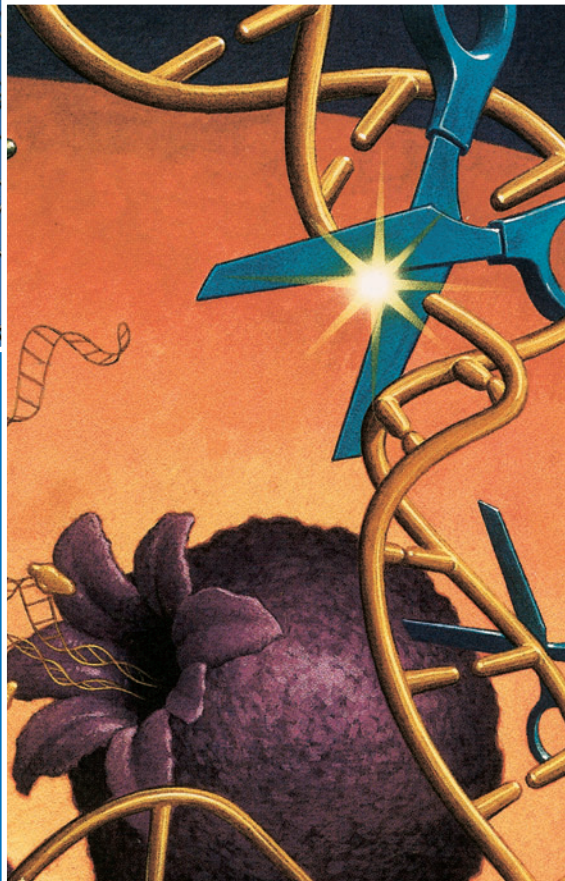
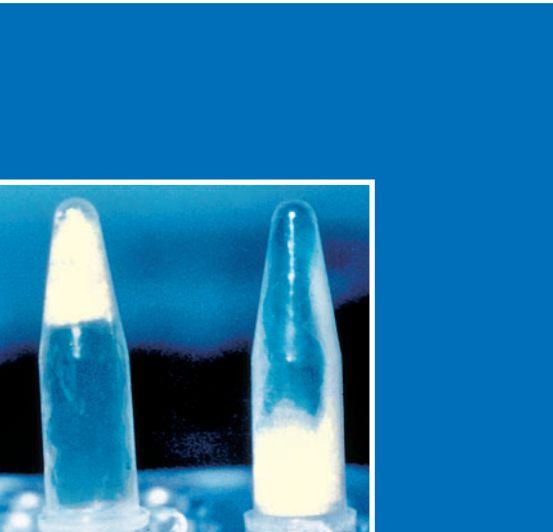




Pulmozyme®

Patientenbroschüre



Impressum

- Herausgeber:** Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D - 79639 Grenzach-Wyhlen
- Projektleitung:** Dr. Karl-Heinz Kullmann
E-Mail: karl-heinz.kullmann@roche.com
- Wissenschaftliche
Beratung:** Prof. Dr. Gratiana Steinkamp, Hannover
- Verlag:** CARE-LINE Verlag GmbH
Fichtenstr. 2
D - 82061 Neuried
- Redaktion:** Ute Behr, CARE-LINE
- Satz und Gestaltung:** Carsten Klein, CARE-LINE

Wir bedanken uns bei den Firmen Genentech (San Francisco) und PARI (Starnberg) sowie Frau Anne Dockter (Homburg) und Frau Heike Linz (Fürth) für die freundliche Unterstützung bei der Beschaffung des Bildmaterials.

Frau Dr. Sylvia Hafkemeyer (Mukoviszidose e.V., Bonn), Frau Susanne Pfeiffer-Auler (Saarbrücken), Frau Dr. Sabine Brömme (Halle) und Herrn Prof. Dr. Dockter (Saarbrücken) danken wir für die zahlreichen nützlichen Hinweise zum Inhalt und zur Gestaltung. Den abgebildeten Patienten danken wir für ihre Bereitschaft, ihr Foto zur Veröffentlichung freizugeben.

1. Auflage

© 2005, Hoffmann-La Roche AG

Vorwort

Dornase alfa (Pulmozyme®) kann nunmehr auf mehr als 10 Jahre breite Anwendung bei Patienten mit Mukoviszidose zurückblicken und voller Stolz sagen, dass es eines der bestuntersuchten Medikamente für diese Patientengruppe darstellt.

Bis zum Jahre 2004, dem Zeitpunkt dieses Vorwortes, wurden jedes Jahr immer neue Studien veröffentlicht, die entweder die Wirksamkeit des Medikamentes unterstreichen, die Langzeitverträglichkeit beweisen oder neue Anwendungsgebiete erschließen konnten.

Die Ergebnisse der multizentrischen, 1996 initiierten und in diesem Jahr veröffentlichten BEAT-Studie zeigen zum Beispiel, dass die Entzündung des Bronchialsystems – gemessen mit Hilfe der bronchoalveolären Lavage – ohne Pulmozyme über einen Zeitraum von 3 Jahren deutlich zunimmt, unter Pulmozyme jedoch nicht. Da an der Untersuchung nur Patienten mit guter Lungenfunktion teilnahmen, kann dies als Hinweis dafür angesehen werden, dass das Medikament früh und regelmäßig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden sollte, um ein Fortschreiten der Entzündung und damit der Zerstörung der Lunge zu verhindern.

Untersuchungen wie die BEAT-Studie wären ohne die Teilnahme, ohne die aktive Mitarbeit der Patienten nicht möglich gewesen. Viele Mukoviszidosepatienten wissen, dass sie ihr Schicksal selbst in der Hand haben und zeigen allergrößtes Interesse an fundierten wissenschaftlichen Ergebnissen. Hilfe zur Selbsthilfe, so ist das Verhältnis zwischen Ärzten und Betroffenen zu verstehen.

Diese Broschüre erfüllt den Zweck, für Betroffene den gegenwärtigen Stand des Wissens über die Erkrankung und die Wirkweise von Pulmozyme wissenschaftlich korrekt und anschaulich darzustellen – ein aus meiner Sicht gelungenes Unterfangen. „Ohne Schleim kein Keim“, so bringt sie den Teufelskreis, der zur Zerstörung der Lunge führt, einfach – aber korrekt – auf den Punkt. Ich empfehle Ihnen die Lektüre dieser Broschüre.

Nebel / Berlin, den 28.12.2004



Prof. Dr. med. Karl Paul

Kapitel 1: Pulmozyme in Kürze	6
• Wie wirkt Pulmozyme?	
• Wie wird Pulmozyme angewendet?	
• Was ist zu beachten?	
Kapitel 2: Aufbau und Funktion der Atemwege und der Lunge	10
Kapitel 3: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose	13
• Der Schleim ist zäher	
• Infektionen durch Krankheitserreger sind eine Gefahr	
• Die Körperabwehr ist sehr aktiv	
• Abwehrzellen setzen Enzyme und DNA frei	
• Zäher Schleim – Entzündung – Infektion: Ein „Teufelskreis“	
• Bakterien sind gesellig und wachsen in Biofilmen	
• Zwischen Mukoviszidose-Patienten bestehen große Unterschiede	
Kapitel 4: Lungenfunktion bei Mukoviszidose	19
• Spirometrie	
• Fluss-Volumen-Kurve	
• Interpretation der Werte	
Kapitel 5: Frühe Lungenveränderungen	22
• Entzündungen beginnen früh	
• Bei Kleinkindern ist die Lungenfunktionstestung schwierig	
• Spezielle Röntgenaufnahmen zeigen Lungenschäden früher an als die Spirometrie	
• Die mittlere Flussrate zeigt frühe Veränderungen besser an als die Einsekundenkapazität	
• Bei Schulkindern fällt die Lungenfunktion schneller ab	
Kapitel 6: Behandlungsprinzipien bei Mukoviszidose	26
• Vorbeugen ist besser als behandeln	
• Verordnete Medikamente und Physiotherapie regelmäßig anwenden	
• Komplikationen und spezielle Probleme sorgfältig therapieren	
Kapitel 7: Das Medikament Pulmozyme	29
• Pulmozyme löst den zähen Schleim	
• Dornase alfa (Pulmozyme) ist ein Abbild der menschlichen Dornase	
• Pulmozyme wurde speziell für Mukoviszidose entwickelt	



Kapitel 8: Wirkung von Pulmozyme bei Mukoviszidose	31
• Pulmozyme verbessert die Lungenfunktion	
• Auch Kinder mit guter Lungenfunktion profitieren von Pulmozyme	
• Mit Pulmozyme kommt es seltener zur akuten Verschlechterung der Lunge durch die Infektion	
• Pulmozyme wirkt Entzündungsprozessen entgegen	
• Manche Menschen profitieren von Pulmozyme mehr als andere	
Kapitel 9: Praktische Hinweise zur Anwendung von Pulmozyme	35
• Regelmäßig einmal täglich inhalieren	
• Pulmozyme immer separat inhalieren	
• Pulmozyme kühl aufbewahren	
Kapitel 10: Fragen und Antworten	37
• Inhalieren viele Menschen mit Pulmozyme?	
• Ist Pulmozyme wirksamer als andere Schleim lösende Inhalationslösungen?	
• Muss man auch mit Pulmozyme inhalieren, wenn man sich fit fühlt?	
• Kann Pulmozyme akute Verschlechterungen der Lungenerkrankung (Exazerbationen) reduzieren?	
• Wirkt Pulmozyme auch entzündungshemmend?	
• Welche Nebenwirkungen können nach Inhalation von Pulmozyme auftreten?	
• Für welche Patienten ist Pulmozyme zugelassen?	
• Ist Pulmozyme für Säuglinge geeignet?	
• Darf Pulmozyme in der Schwangerschaft angewendet werden?	
• Dürfen stillende Frauen Pulmozyme inhalieren?	
• Wie lange gibt es Pulmozyme schon?	
• Beeinflusst Pulmozyme die menschliche Erbsubstanz?	
• Wie muss Pulmozyme zuhause aufbewahrt und gelagert werden?	
• Mit welchen Inhaliergeräten wird Pulmozyme inhaliert?	
• Darf man andere Medikamente mit Pulmozyme mischen?	
• Kann Pulmozyme die anderen Medikamente ersetzen?	
• In welcher zeitlichen Reihenfolge sollen Pulmozyme und Physiotherapie am besten angewendet werden?	
• In welcher Reihenfolge sollen die verschiedenen Inhalationsmedikamente angewendet werden?	
Literaturangaben zu Pulmozyme.....	46
Gebrauchsinformation (Packungsbeilage).....	47

1. Pulmozyme in Kürze

Ihr Arzt hat Ihnen bzw. Ihrem Kind Pulmozyme verordnet. Das erste Kapitel dieser Patientenbroschüre fasst die wichtigsten Eigenschaften von Pulmozyme und seiner Anwendung zusammen:

Pulmozyme

- ▶▶ ist ein Medikament zur Behandlung der Mukoviszidose
- ▶▶ wird einmal täglich inhaliert
- ▶▶ löst den zähen Schleim in den Atemwegen
- ▶▶ hilft die Lunge zu reinigen
- ▶▶ verbessert die Lungenfunktion
- ▶▶ wirkt Entzündungsprozessen entgegen
- ▶▶ verringert das Auftreten von Atemwegsinfektionen
- ▶▶ ist bei Langzeitanwendung gut verträglich



Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) leiden vor allem an einem zähflüssigen Schleim in den Atemwegen, der schwer abgehustet werden kann und die Atemwege verstopft. Die Folge sind Husten, behinderte Atmung, Entzündun-

gen durch Bakterien und Schädigungen des Lungengewebes.

Durch die Behandlung mit Pulmozyme wird der Schleim dünnflüssig und kann leichter ausgehustet werden.



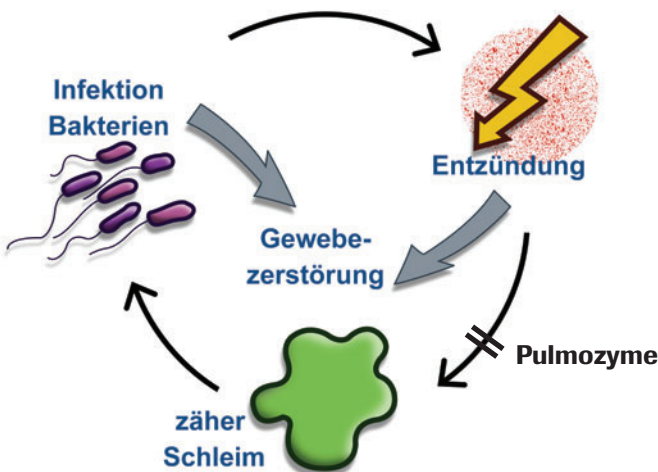
Wie wirkt Pulmozyme?

Im Schleim der Bronchien befinden sich bei Mukoviszidose große Mengen von DNA (Desoxyribonukleinsäure, siehe Kapitel 3, Seite 15f.). Diese DNA trägt wesentlich zur Festigkeit des Schleims bei. Pulmozyme wirkt, indem es die DNA in kleinere Stücke spaltet. Wie eine chemische Schere „zerschneidet“ Pulmozyme die lange, kettenartige DNA und verflüssigt dadurch den zähen Schleim bei Mukoviszidose. Das Sekret kann leichter abgehustet werden und die Atemwege werden gereinigt.



Pulmozyme unterbricht den Kreislauf zwischen zähem Schleim, Infektion, Entzündung und Gewebeerstörung.

So verlangsamt Pulmozyme das Fortschreiten der Erkrankung und verbessert die Lebensqualität der Patienten.





Wie wird Pulmozyme angewendet?

Erwachsene und Kinder inhalieren einmal täglich den Inhalt einer Ampulle Pulmozyme mit einem geeigneten Inhaliergerät (Vernebler-/Kompressor-System). Manchen Patienten wird der Arzt empfehlen, täglich den Inhalt von zwei Ampullen zu inhalieren. Pulmozyme sollte nicht mit anderen Medikamenten oder Inhalationslösungen gemischt werden, weil es dabei zu unerwünschten Veränderungen von Pulmozyme oder den anderen Stoffen kommen kann.





Bitte führen Sie Ihre krankengymnastischen Übungen zur Verbesserung der Atemfunktion weiter. Sie sollten sich auch unter Behandlung mit Pulmozyme weiterhin regelmäßigen medizinischen Untersuchungen unterziehen. Sollte bei Ihnen ein Aufflammen (Exazerbation) einer Atemwegsinfektion auftreten, können Sie trotzdem die Anwendung von Pulmozyme unbedenklich fortsetzen. Der größte therapeutische Nutzen ist bei *fortgesetzter täglicher* Anwendung von Pulmozyme zu erwarten. Wenn Pulmozyme mit Unterbrechungen verabreicht wurde, ging die Besserung der Lungen-

funktion wieder zurück, nachdem man Pulmozyme abgesetzt hatte.

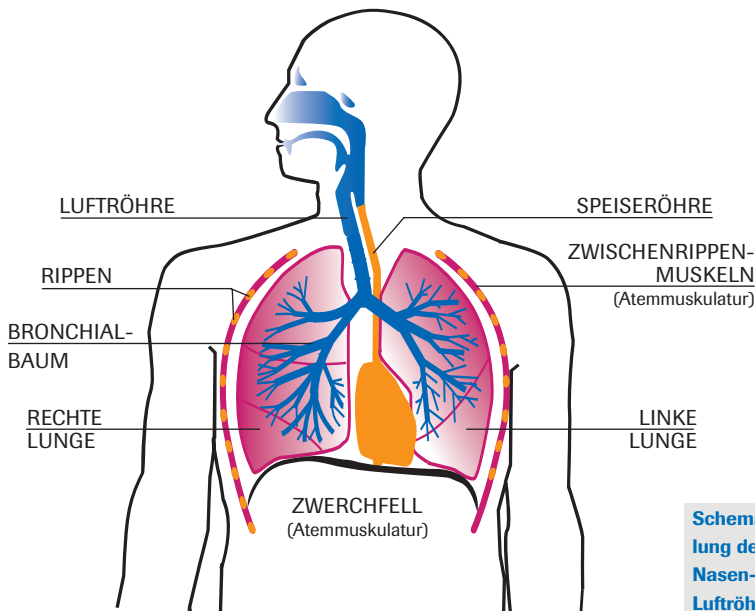
Was ist zu beachten?

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pulmozyme sind selten. In den meisten Fällen sind sie mild und von vorübergehender Natur und erfordern keine Dosisanpassung von Pulmozyme.

Weitere Informationen zur Anwendung von Pulmozyme entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation am Ende dieser Broschüre.

2. Aufbau und Funktion der Atemwege und der Lunge

Die eingeatmete Luft passiert auf ihrem Weg von der Nase bis zum Lungenbläschen die oberen, die mittleren und die unteren Atemwege. Dieses Kapitel beschreibt die einzelnen Abschnitte der Atemwege beim Gesunden.



Schematische Darstellung der Atemwege:
Nasen-Rachen-Raum,
Luftröhre, Brustkorb mit
Bronchien, Bronchiolen
und Lungenflügeln.

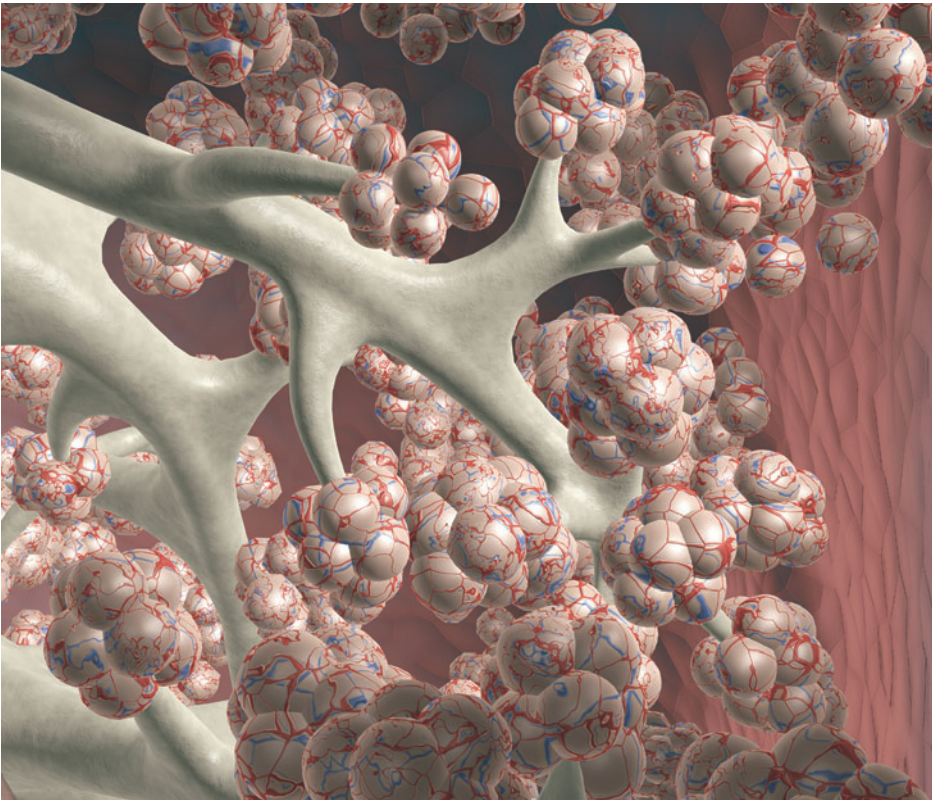
Normalerweise atmen wir durch die *Nase* ein. An der feuchten Schleimhaut in der Nase können kleine Staubteile und Bakterien hängen bleiben. Dadurch wird die Atemluft gereinigt, bevor sie in die *Luft-röhre* strömt. Von hier aus gelangt die Luft über die Hauptbronchien in den linken und in den rechten *Lungenflügel*. Luftröh-

re und Hauptbronchien sind von innen mit einer Schleimhaut ausgekleidet. Die Zellen der Schleimhaut tragen auf ihrer Oberfläche Flimmerhärchen, die dabei helfen, Fremdkörper und Schleim hinauf in den Rachenraum zu transportieren. Dieser Vorgang dient der Reinigung der Einatemluft.



Rechter und linker Lungenflügel unterscheiden sich dadurch, dass der rechte drei, der linke nur zwei Lappen enthält. In jeden dieser Lappen führen *Bronchien*, die sich ähnlich wie die Äste eines Baumes immer weiter verzweigen.

Am Ende sind diese Bronchien so winzig, dass man sie nur noch unter dem Mikroskop erkennen kann. Von diesen Bronchiolen aus gelangt die Luft in die *Lungenbläschen*, die vom Aussehen her Weintrauben ähneln.



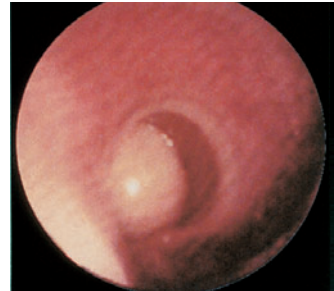
Bronchiolen mit Lungenbläschen



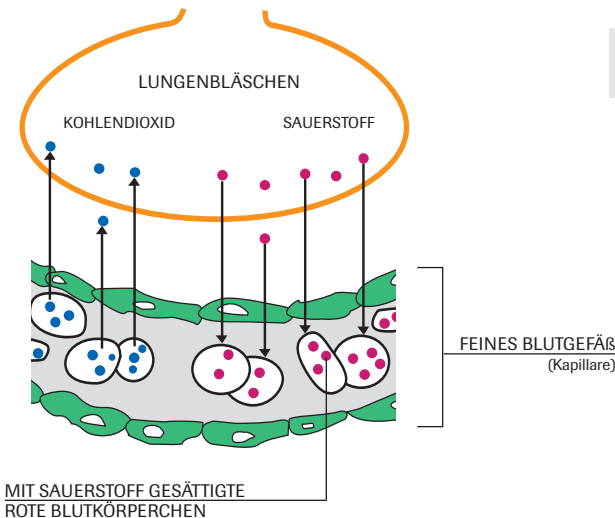
In den Lungenbläschen findet der *Gas-austausch* statt. Die äußerst zarte Haut der Lungenbläschen ist von einem Netz feinsten Blutgefäße umgeben, den so genannten Kapillaren. Frischer *Sauerstoff* aus der Atemluft gelangt durch die hauchdünne Wand der Lungenbläschen hindurch in das Blut.

In umgekehrter Richtung gelangt das „Abfallprodukt“ *Kohlendioxid* vom Blut aus in die Lungenbläschen und wird bei der Ausatmung aus dem Körper herausbefördert.

Die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose betrifft vorwiegend die Bronchien und Bronchiolen. Der zähe Schleim verstopft diese Luftwege und behindert so den Gasaustausch in den Lungenbläschen.



Einzelner Bronchus, mit Schleim zugesetzt



Atmung: Gasaustausch in den Lungenbläschen. Rote Blutkörperchen nehmen frisch eingeatmeten Sauerstoff aus den Lungenbläschen auf. Kohlendioxid wird vom Blut in die Lungenbläschen abgegeben und dann ausgeatmet.

3. Lungenerkrankung *bei Mukoviszidose*

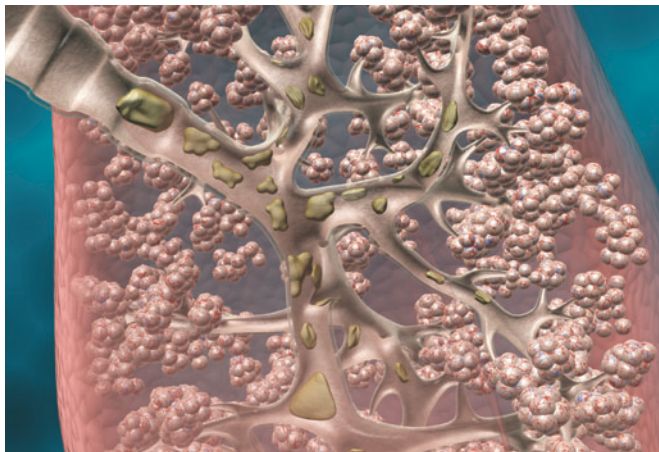
Bei der Geburt haben Babys mit Mukoviszidose meistens normale und gesunde Lungen. Erst mit der Zeit stellen sich Veränderungen ein. Allerdings kann man schon bei wenige Wochen alten Säuglingen mit empfindlichen Methoden feststellen, dass sich in der Lunge Entzündungsprozesse abspielen. Mit zunehmendem Alter schreiten bei Mukoviszidose die Krankheitsprozesse in der Lunge fort.

Der Schleim ist zäher

Das Milieu auf der Oberfläche der Schleimhaut der Bronchien ist verändert: Wegen des zugrunde liegenden Defektes in den Schleim bildenden Zellen bei Mukoviszidose enthält der Schleim weniger Wasser und ist daher weniger flüssig. Diesen festeren Schleim können die Flimmerhärchen nicht mehr ausreichend gut in Richtung Rachen transportieren. Der

Schleim verstopft diese feinen Luftwege und behindert so den Gasaustausch in den Lungenbläschen.

Der Körper setzt dann seinen zweiten Mechanismus ein, um Schleim und Fremdkörper aus den Bronchien hinauszutransportieren, nämlich den Husten. Viele Kinder mit Mukoviszidose müssen daher verstärkt husten, um die Atemwege zu reinigen.



verschleimte Bronchien



Infektionen durch Krankheitserreger sind eine Gefahr

Wenn sich in der Lunge Schleim ansammelt, können sich dort Bakterien leichter festsetzen. Schon Säuglinge und Kleinkinder mit Mukoviszidose haben häufig Bakterien im Schleim.

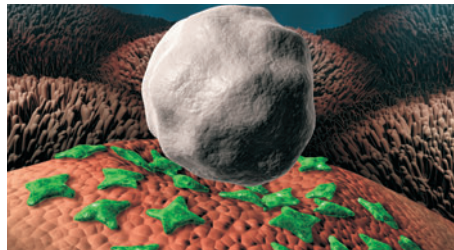
Damit diese Krankheitserreger nicht zu Lungenentzündungen führen, wird das Kind mit Antibiotika behandelt. Im Laufe der Zeit spielen Infektionen durch Bakterien bei den meisten Patienten eine große Rolle. Sie tragen wesentlich zur fortschreitenden Lungenschädigung bei.

Die Körperabwehr ist sehr aktiv

Auch der Körper versucht, gegen Bakterien anzukämpfen. Spezielle Zellen der Körperabwehr wandern in die Atemwege ein, um die Bakterien unschädlich zu machen. Eine wichtige Gruppe dieser Zellen sind die *neutrophilen Granulozyten* (Neutrophile, s. Bild 1). Es sind weiße Blutkörperchen, die durch Lockstoffe animiert werden, in entzündete Bereiche des Körpers einzuwandern.

Sie gehören zu den „Fresszellen“ des Körpers, weil sie Bakterien oder Fremdkörper in sich aufnehmen. Außerdem besitzen diese Zellen ein Arsenal „chemischer Kampfstoffe“, z.B. Enzyme, mit denen sie Bakterien abtöten können. Dort, wo sich Eiter – erkennbar an gelbem Sputum –

gebildet hat, waren Neutrophile aktiv. Bei Mukoviszidose findet man Neutrophile in sehr großen Mengen in den Atemwegen. Bei Personen, die schon seit Jahren mit bakteriellen Infektionen zu kämpfen haben, haben sich in den entzündeten Bronchien Milliarden von Zellen der Körperabwehr angesiedelt. Experten betrachten diese fast schon überaktive Körperabwehr als einen eigenständigen Faktor im Krankheitsgeschehen.



Abwehrzellen setzen Enzyme und DNA frei

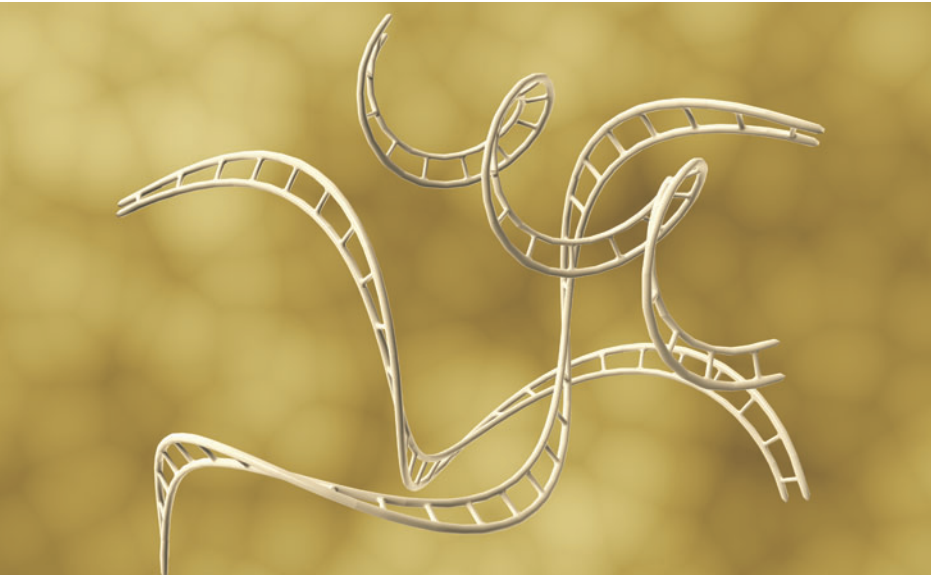
Die Lebensdauer der Neutrophilen ist auf wenige Tage begrenzt. Wenn die Abwehrzellen ihre Arbeit getan haben und absterben, zerfallen sie, sodass ihre Bestandteile in die Umgebung gelangen (Bild 2).





Dadurch entstehen zusätzliche Probleme: zum einen können die Enzyme, die eigentlich der Infektionsabwehr dienen sollten, jetzt das Gewebe angreifen. Zum anderen werden auch langkettige fädige Moleküle, die Erbsubstanz (DNA), aus den Zellkernen der Neutrophilen freigesetzt.

DNA ist ein riesiges Molekül, das bekanntlich aus einem so genannten Doppelstrang besteht. Nach Freisetzung der DNA bilden sich riesige netzartige Strukturen, die den Schleim besonders zäh machen.



Struktur der DNA (Desoxyribonukleinsäure). Der Doppelstrang hat Ähnlichkeit mit einer Leiter. Diese riesigen Moleküle tragen wesentlich zur Zähigkeit des Sputums bei Mukoviszidose bei.



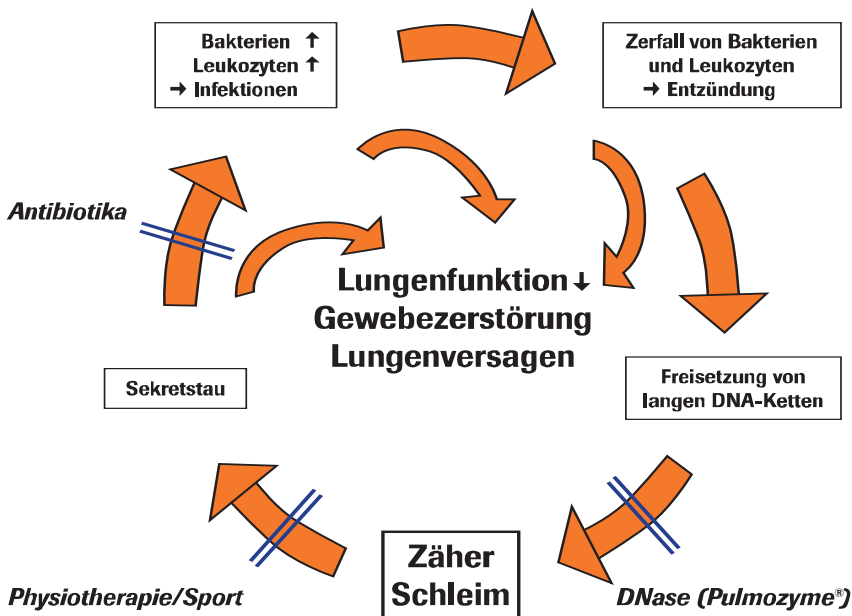
Zäher Schleim – Entzündung – Infektion: Ein „Teufelskreis“

Bei den meisten Patienten wird die Lungenfunktion von Jahr zu Jahr etwas schlechter, und schleichend geht Lungengewebe zu Grunde. Ursache dafür ist ein Teufelskreis:

Der zähe Schleim setzt sich in den Atem-

wegen fest und wird leichter von Bakterien besiedelt.

Dies verstärkt die Entzündungsprozesse und es werden mehr Abwehrzellen wie neutrophile Granulozyten in die Lunge gelockt. Wenn diese zerfallen, setzen sie Gewebe zerstörende Stoffe frei. Die DNA aus den Neutrophilen gelangt in den Schleim und erhöht dessen Zähigkeit.



Teufelskreis aus Entzündung, Sekretstau und bakterieller Infektion bei Mukoviszidose (Einzelheiten siehe Text)



Um diese Zerstörung aufzuhalten, gilt es, den Teufelskreis möglichst frühzeitig zu durchbrechen: mit Physiotherapie, Sport und Medikamenten – denn „wo kein Schleim, da kein Keim“.



Durch das Schleim lösende Medikament Pulmozyme wird der zähe Schleim verflüssigt und kann leichter aus den Atemwegen heraustransportiert werden. Antibiotika hemmen das Bakterienwachstum und zerstören lebende Bakterien. Bei manchen Patienten sind auch entzündungshemmende Medikamente sinnvoll, um die überschießende Entzündungsreaktion direkt zu beeinflussen.

Bakterien sind gesellig und wachsen in Biofilmen

Vor kurzem haben Forscher herausgefunden, dass DNA auch eine wichtige Rolle für Ansiedlungen von Bakterien spielt. Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* lieben es nämlich gesellig: sie wachsen in der Nachbarschaft vieler anderer *Pseudomonas*-Bakterien.

Nach dem Motto „gemeinsam sind wir stark“ bilden sie zuerst Mikrokolonien und später großflächige Biofilme. Mit Hilfe dieser speziellen Wachstumsformen widersetzen sich die Bakterien standhaft dem Angriff von Antibiotika.

Um den Zusammenhalt zwischen Millionen von Bakterien zu gewährleisten, müssen stützende und festigende Substanzen gebildet werden, die gewissermaßen den „Klebstoff“ für die Biofilme bilden.

Zu diesen klebenden Substanzen gehört auch DNA. Wenn es gelänge, Biofilme und Mikrokolonien aufzulösen und so die Bakterien zu „vereinzeln“, könnten Antibiotika besser gegen die Bakterien wirken. Im Labor konnte man Biofilme mit DNase oder mit bestimmten Antibiotika auflösen.



Zwischen Mukoviszidose-Patienten bestehen große Unterschiede

Die eben beschriebenen Probleme treten nicht bei allen erkrankten Personen im selben Maße auf. Die krankhaften Veränderungen nehmen aber mit dem Alter zu. Es gibt im Krankheitsverlauf große Unterschiede.

Während beispielsweise nur wenige 2-jährige Kinder mit *Pseudomonas*-Bakterien infiziert sind, werden bei mehr als 70 Prozent der erwachsenen Mukoviszidose-Patienten *Pseudomonaden* nachgewiesen. Manche Patienten sind noch mit 35 Jahren kaum von gesunden Personen zu unterscheiden und manche Kinder sind schon mit 10 Jahren schwer krank.

Einen großen Einfluss hat auch die konsequente Behandlung. In den letzten 30 Jahren hat man beachtliche Fortschritte in der Behandlung erzielt. Kinder mit Mukoviszidose sind heutzutage viel gesünder als in den 1980er Jahren.



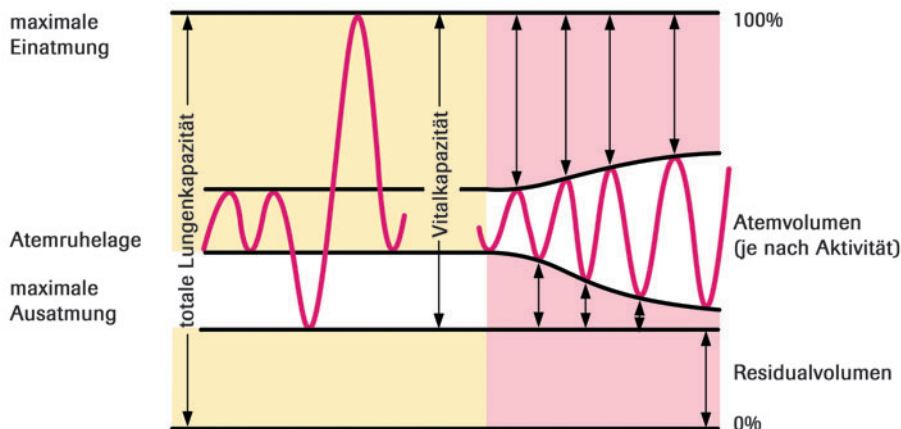
4. Lungenfunktion bei Mukoviszidose

Die Messung der Lungenfunktion gehört zu den Routineuntersuchungen bei Mukoviszidose. Dabei werden unterschiedliche Techniken angewandt und verschiedene Messwerte erhoben.

Spirometrie

Bei der Spirometrie misst man bestimmte *Mengen* an Luft, die ein- und ausgeatmet werden können. Bei den *Luftvolumina* (Maßeinheit: Liter) unterscheidet man unter anderem:

- ▶ den Luftgehalt der Lunge insgesamt (die Totalkapazität TLC)
- ▶ die Luftmenge nach maximaler Einatmung und maximaler Ausatmung (die Vitalkapazität FVC)
- ▶ die Luftmenge, die innerhalb von einer Sekunde maximal schnell und maximal tief ausgeatmet werden kann (die Einsekundenkapazität FEV₁)
- ▶ Nach maximaler Ausatmung bleibt eine gewisse Menge an Luft in der Lunge zurück, das Residualvolumen. Seine Messung ist aufwendig und erfordert ein spezielles Gerät, den Bodyplethysmographen

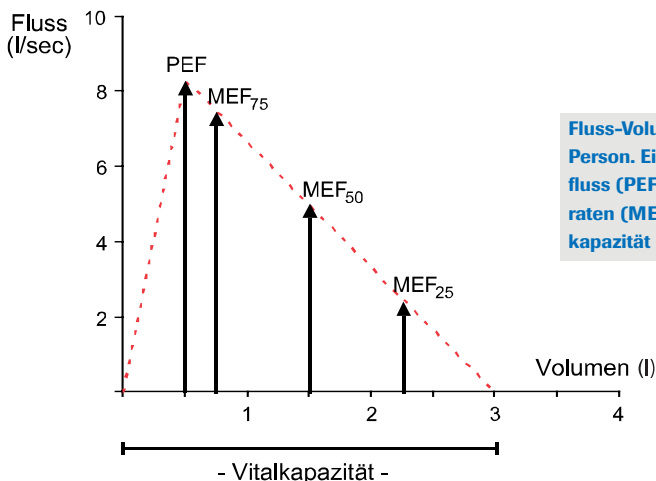


Luftmengen der Lunge, die mit der Lungenfunktionstestung ermittelt werden können. Die normale Atmung entspricht der Atemruhelage und benötigt nur etwa ein Sechstel der Luftmenge, die insgesamt in die Lunge passt.



Fluss-Volumen-Kurve

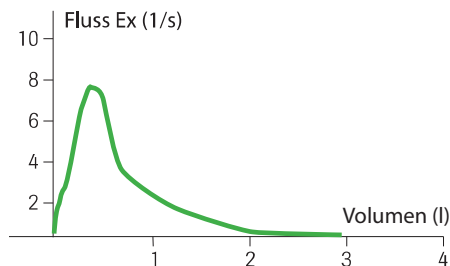
Mit dieser Methode kann man messen, wie viel *Volumen Luft pro Zeiteinheit* durch die Atemwege strömt. Dazu muss die untersuchte Person so schnell und so tief wie möglich ausatmen.



Fluss-Volumen-Kurve einer gesunden Person. Eingezeichnet ist der Spitzenfluss (PEF) sowie die mittleren Flussraten (MEF) bei 25 bis 75% der Vitalkapazität

Bei den *Flussraten oder Atemstromstärken* (Maßeinheit Liter pro Sekunde) unterscheidet man vor allem:

- ▶ den Spitzenfluss (Peak flow PEF), der zu Beginn der Ausatmung erreicht wird
- ▶ die forcierte mittlere Flussrate, die zwischen 25 und 75 Prozent der Vitalkapazität erzielt wird (den FEF_{25-75})
- ▶ die mittlere Flussrate bei 25 Prozent der Vitalkapazität (MEF_{25})



Fluss-Volumen-Kurve eines Mukoviszidose-Patienten. Im Vergleich zur Normalkurve oben hat die Ausatemkurve bei Mukoviszidose eine „Delle“. Während der Spitzenfluss (PEF) kaum erniedrigt ist, sind die Flussstärken bei 75 bis 25% der Vitalkapazität deutlich reduziert.



Wenn die Atemwege (Bronchien) beispielsweise durch Schleimansammlungen verengt sind, verringert sich dadurch die Fließgeschwindigkeit der Luft. Diese Situation ist durchaus vergleichbar mit einem Stau auf der Autobahn wegen einer Fahrbahnverengung.

Interpretation der Werte

Jeder Messwert ist charakteristisch für bestimmte Veränderungen in der Lunge. Wenn Ärzte beispielsweise wissen möchten, wie eng oder weit die kleinen Bronchien sind, benutzen sie die forcierte mittlere Flussrate, FEF_{25-75} . Die Weite der großen Bronchien wird durch Spitzenfluss PEF und Einsekundenkapazität FEV_1 angezeigt. Wenn Lungengewebe zerstört oder bindegewebig umgebaut ist, verringert sich die Vitalkapazität FVC.

Die gemessenen Werte werden auf Durchschnittswerte gesunder Personen (sog. Norm- oder Sollwerte) bezogen. Der Messwert wird in Prozent des Sollwertes ausgedrückt. Die Grenze zwischen „normal“ und „vermindert“ liegt für die Einsekundenkapazität zum Beispiel bei 80% des Solls. Bei der mittleren Flussrate sind sogar niedrigere Prozentwerte noch normal.

Kinder mit Mukoviszidose sollten so lange wie möglich normale Werte um 100 % herum haben. Wichtig ist, in der Sprech-

stunde die aktuellen Werte mit früheren Ergebnissen zu vergleichen. Zeigt sich eine Abnahme der Lungenfunktion, müssen die Gründe dafür gesucht werden, damit die Behandlung entsprechend angepasst werden kann. Die Behandlung kann heute so effektiv sein, dass auch Erwachsene mit Mukoviszidose noch normale Lungenfunktionswerte haben können.

- » Die Weite der großen Bronchien wird durch den Spitzenfluss (PEF) und die Einsekundenkapazität (FEV_1) charakterisiert.
- » Ein Maß für die Weite der kleinen Bronchien ist die forcierte mittlere Flussrate (FEF_{25-75}).

5. Frühe

Lungenveränderungen

In den letzten Jahren hat man gelernt, dass Lungenschäden bei Mukoviszidose früher auftreten, als man dachte. Auch bei Kindern, die wenig Krankheitszeichen und eine gute Lungenfunktion hatten, stellte man mit empfindlichen Untersuchungsmethoden deutliche Veränderungen fest.

Entzündungen beginnen früh

In Studien führte man bei Säuglingen und Kleinkindern aufwändige Untersuchungen durch, um den Grad der Entzündung in der Lunge festzustellen. Dazu wurde die Lunge gespiegelt und ein kleiner Abschnitt mit Kochsalzlösung gespült (sog. bronchoalveoläre Lavage).

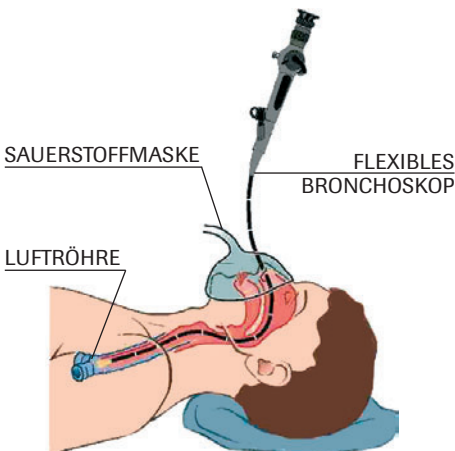
In der Spülflüssigkeit untersuchte man Entzündungszellen, Entzündungsstoffe und Bakterien. Schon bei Säuglingen fand man häufig Entzündungsprozesse in der

Lunge. Wenn sich zusätzlich Infektionen durch Bakterien eingestellt hatten, wurden diese Entzündungsprozesse noch heftiger.

Bei Kleinkindern ist die Lungenfunktionstestung schwierig

Bei der am häufigsten durchgeführten Lungenfunktionstestung, der Spirometrie, benötigt man die Mitarbeit des Kindes. Es muss auf Kommando tief einatmen und so schnell und tief wie möglich ausatmen können.

Ab einem Alter von etwa 4 Jahren können Kinder diese Untersuchungen einigermaßen zuverlässig durchführen, manchmal aber auch erst mit 6 oder 7 Jahren. Da die Mukoviszidose meist im Säuglingsalter erkannt wird, klafft im Kleinkindalter eine Lücke, bis die erste Lungenfunktionstestung möglich ist.



Schematische Darstellung einer Bronchoskopie (Lungenspiegelung): Nach einer örtlichen Betäubung gelangt man mit einer flexiblen Optik über Nase, Rachen und Luftröhre bis in die Bronchien.



Spezielle Röntgenaufnahmen zeigen Lungenschäden früher an als die Spirometrie

Mit bildgebenden Verfahren kann man Gewebeeränderungen der Lunge sichtbar machen. Röntgenbilder der Lunge werden bei Patienten mit Mukoviszidose normalerweise einmal im Jahr angefertigt. Wendet man spezielle Röntgenverfahren an, wie eine hochauflösende computerun-

terstützte Schnittbildtechnik (HRCT), kann man Veränderungen besser erkennen als auf dem einfachen Röntgenbild. Dann findet man auch bei Kindern, die eine vollkommen normale Lungenfunktion haben, Hinweise auf Lungenschädigungen. Allerdings ist die Strahlenbelastung beim HRCT um ein Vielfaches höher, sodass man diese Untersuchung nicht jährlich als Routine durchführt.



HRCT der Lunge eines 14-jährigen Mädchens mit Mukoviszidose und noch normaler Lungenfunktion (FEV₁ 83 % des Solls, Fluss-Volumen-Werte im unteren Normbereich). Sowohl der linke als auch der rechte Lungenflügel zeigen ausgeprägte Bronchiektasen. Im rechten Lungenflügel (im Bild links) sind in Herznähe verdichtete Bereiche mit Schleimansammlungen (weiß) zu sehen. Beide Lungenflügel enthalten auch normale Areale. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Harm Tiddens, Rotterdam)

Anmerkung: Das HRCT-Bild zeigt einen Querschnitt durch den Brustkorb. Knochen (Rippen und Wirbelkörper) erscheinen „weiß“, Muskulatur und Herz „hellgrau“ und Luft „schwarz“. Die Blickrichtung geht von unten nach oben, d.h. das Herz erscheint im Bild auf der rechten Seite.

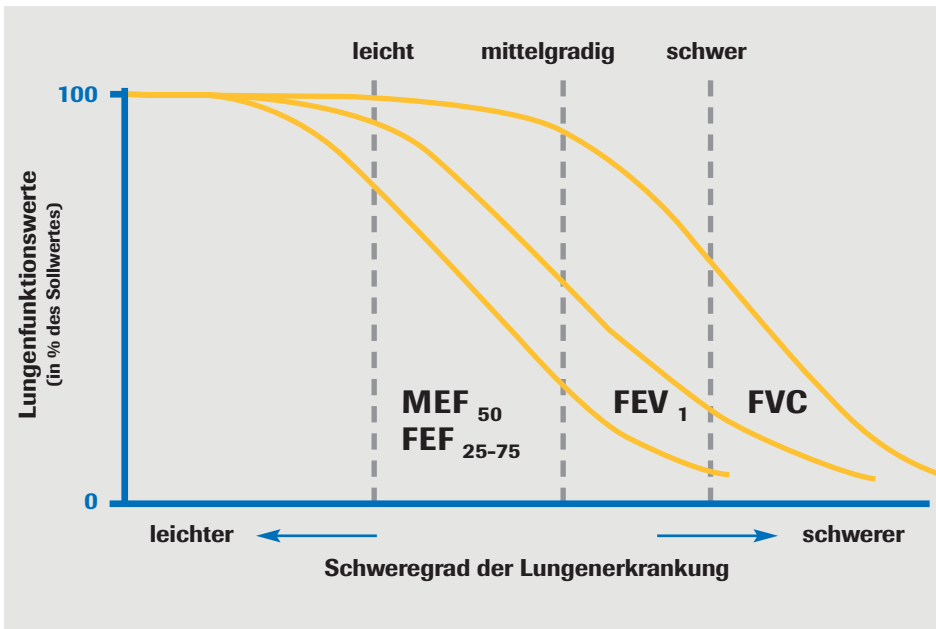


Die mittlere Flussrate zeigt frühe Veränderungen besser an als die Einsekundenkapazität

Bei Mukoviszidose beginnen die Lungenveränderungen in den kleinen Bronchien. Dort ist die Durchgängigkeit für Luft besonders schnell beeinträchtigt, wenn

Schleim liegen geblieben ist oder die Schleimhaut wegen einer Entzündung angeschwollen ist.

Die frühe Lungenerkrankung erkennt man daher am ehesten an einer Einschränkung der mittleren Flussrate (MEF_{50} oder FEF_{25-75}).



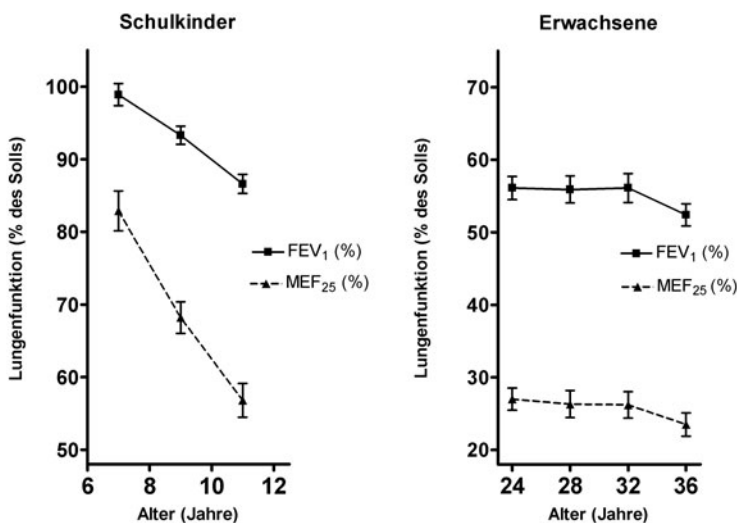


Bei Schulkindern fällt die Lungenfunktion schneller ab

Bei guter Lungenfunktion ist paradoxerweise die Gefahr einer Verschlechterung um mehrere Prozent im kommenden Jahr besonders groß. In Deutschland lag im Jahr 2002 der Mittelwert der Einsekundenkapazität von 7-jährigen Kindern bei 99 %, bei 11-jährigen jedoch nur noch bei 87 %. Das entspricht einem Abfall von 3 % pro Lebensjahr. Erwachsene hatten mit

24 Jahren durchschnittlich 56,1 % FEV₁ und mit 28 Jahren 55,9 %, also praktisch keine Reduktion über vier Jahre.

Auch wenn die Lungenfunktion gut ist, besteht die Gefahr, eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu übersehen: Ein Abfall von 100 % im ersten Jahr auf 95 % im zweiten Jahr wird womöglich nicht so wahrgenommen wie ein Abfall von 80 % (Grenze der Norm) auf 75 %, weil Werte über 80 % noch als normal gelten.



Abfall der Lungenfunktionswerte bei Kindern und Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2002. Dargestellt sind die Einsekundenkapazität (FEV₁, Quadrate) und die forcierte expiratorische Flussrate bei 25 % der Vitalkapazität (MEF₂₅, Dreiecke). Im Schulkindalter (linke Abb.) verschlechtert sich die Lungenfunktion schnell, obwohl die Ausgangswerte mit 7 Jahren gut sind. Bei Erwachsenen (rechte Abb.) bleibt die Lungenfunktion über Jahre stabil, wenn auch auf niedrigem Niveau (man beachte den anderen Maßstab!)

(Aus M. Stern et al., 2003)

6. Behandlungsprinzipien bei Mukoviszidose

Ziel der Behandlung ist, Gesundheit und Lebensqualität möglichst lange zu erhalten. Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit zwar noch nicht möglich, aber Forscher arbeiten intensiv an der Entwicklung einer ursächlichen Therapie. Auch die klassischen Behandlungsmöglichkeiten werden laufend verbessert. Wichtig ist die Betreuung des Kindes oder des Erwachsenen durch Experten in einer Mukoviszidose-Ambulanz.

Vorbeugen ist besser als behandeln

Diese Devise gilt auch bei Mukoviszidose. Bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in der CF-Ambulanz überprüft der Arzt den Gesundheitszustand. So kann man Veränderungen früh erfassen und

schnell eine Behandlung einleiten, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.

Eine „gesunde Lebensführung“ mit guter Ernährung, was bei CF kalorien- und fettreiche Nahrung bedeutet, und viel Sport ist bei Mukoviszidose besonders wichtig.





eingonnen oder inhaliert werden. Besonders wichtig ist es, den festen Schleim aus den Atemwegen herauszubefördern. Deswegen haben Physiotherapie und Sport eine so große Bedeutung. Die Inhalation mit Pulmozyme verflüssigt den Schleim und unterstützt die Reinigung der Atemwege.

Um die Lungenfunktion so lange wie möglich normal zu halten, ist es wichtig, dass Kinder und Jugendliche die verordneten Medikamente jeden Tag einnehmen oder inhalieren und dass sie Physiotherapie und Sport regelmäßig durchführen. Dann ist die Wahrscheinlichkeit größer, auch im Erwachsenenalter noch eine gute Lungenfunktion zu besitzen.

Verordnete Medikamente und Physiotherapie regelmäßig anwenden

Da die Mukoviszidose eine lebenslange Krankheit ist, gehören Medikamente zum Alltag. Die meisten Patienten nehmen täglich Pankreasenzyme ein, um die fehlende Bauchspeicheldrüsenfunktion zu ersetzen. Hinzu kommen Vitaminpräparate, damit kein Mangel an fettlöslichen Vitaminen auftritt. Wegen häufiger Infektionen müssen oft (und bei manchen Patienten über Jahre hinweg) Antibiotika





Komplikationen und spezielle Probleme sorgfältig therapieren

Je älter Menschen mit Mukoviszidose werden, umso häufiger haben sie im Lauf ihres Lebens mit zusätzlichen Gesundheitsproblemen zu kämpfen. So tritt bei einem Teil der Erwachsenen eine spezielle Form der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) auf, die Festigkeit des Knochens kann beeinträchtigt sein (Osteoporose), es kann zu Veränderungen des Lebergewebes oder zu Gelenkbeschwerden kommen.

Auch im Kindesalter können andere Organe beteiligt sein. Als Beispiel seien Nasenpolypen genannt.

In Zusammenarbeit mit dem spezialisierten Team der Mukoviszidose-Ambulanz kann man diese Probleme sorgfältig behandeln.

7. Das Medikament

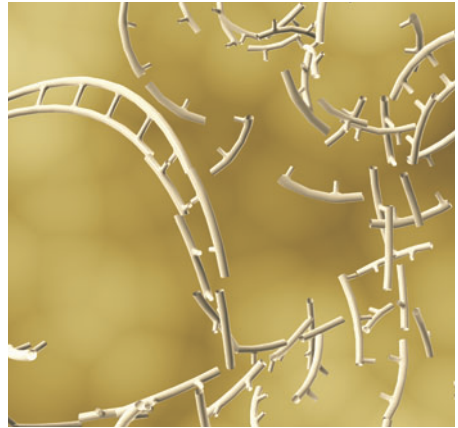
Pulmozyme

Pulmozyme wurde speziell für Mukoviszidose entwickelt. Der zähe Schleim in der Lunge wird verflüssigt und kann leichter abgehustet werden.

Pulmozyme löst den zähen Schleim

Im Schleim der Bronchien befinden sich bei Mukoviszidose große Mengen von DNA (Desoxyribonukleinsäure, siehe Kapitel 3, Seite 15f.). Die DNA trägt wesentlich zur Festigkeit des Schleims bei. Pulmozyme wirkt, indem es diese DNA in kleinere Stücke spaltet. Wie eine chemische Schere „zerschneidet“ Pulmozyme die lange, fadenartige DNA und verflüssigt dadurch den zähen Schleim bei Mukoviszidose. Das Sekret kann leichter abgehustet werden und die Atemwege werden gereinigt.

Eindrucksvoll kann man im Reagenzglas die Wirkung von Pulmozyme zeigen: Gibt man Pulmozyme zu Mukoviszidose-schleim hinzu, wird das zuvor feste Sputum so stark verflüssigt, dass es nicht mehr an der Wand des Laborgefäßes haften bleibt.



Pulmozyme spaltet die DNA in kleine Stücke und erleichtert das Abhusten des Schleims.



Reagenzgläser mit zähem Sputum ohne und mit Zugabe von Pulmozyme. Durch die Schleim verflüssigende Wirkung von Pulmozyme fließt das Sekret im rechten Röhrchen nach unten.



Dornase alfa (Pulmozyme) ist ein Abbild der menschlichen Dornase

Der Wirkstoff im Medikament Pulmozyme heißt Dornase alfa.

Dornasen sind Eiweiße (Enzyme), die im menschlichen Körper vorkommen und den Abbau von DNA unterstützen.

Eiweiße mit dieser Funktion bezeichnet man als Desoxyribonukleasen. Von dieser Bezeichnung leitet sich auch der Name „Dornase“ ab.

Dank einer ausgefeilten Herstellungstechnik wurde Pulmozyme genau dem menschlichen Enzym nachgebildet, das der Körper auch selbst bildet. Darauf weisen die vorangestellten Buchstaben „rh“ des abgekürzten Medikamentennamens, rhDNase, hin. Das „r“ steht für „rekombinant“, was sich auf die Herstellungsweise bezieht, das „h“ für „human“ (vom Menschen).

Speziell gezüchtete Laborzellen produzieren das Enzym Dornase alfa. Damit sie „wissen“, was sie herstellen sollen, wurde den Zellen der Bauplan für die menschliche Dornase auf einem bestimmten Abschnitt ihrer Erbsubstanz (Gen) übertragen.

Pulmozyme wurde speziell für Mukoviszidose entwickelt

Da Mukoviszidose eine seltene Krankheit ist, sind viele der heute angewendeten Medikamente gar nicht speziell für diese Krankheit geprüft worden. Dies erkennt man daran, dass die Mukoviszidose in der Packungsbeilage gar nicht erwähnt ist. Anders ist die Situation bei Pulmozyme: der Hersteller (Hoffmann-La Roche / Genentech) hat eine Arzneimittelzulassung speziell für die CF beantragt und erhalten. Voraussetzung dafür waren mehrere große Studien an einigen Tausend CF-Patienten.



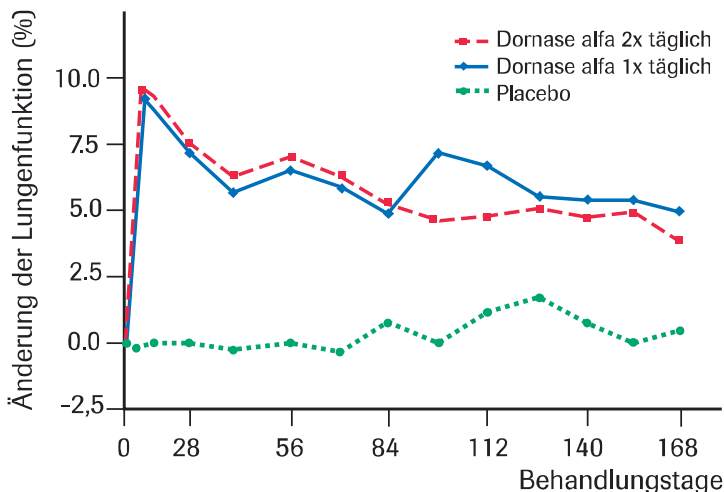
8. Wirkung von Pulmozyme bei Mukoviszidose

Die Inhalation mit Pulmozyme hat einen günstigen Einfluss auf die Lungenveränderungen bei Mukoviszidose. Sie hilft, die Lungenfunktion zu verbessern und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren.

Pulmozyme verbessert die Lungenfunktion

In Studien konnte klar gezeigt werden: Wenn Pulmozyme über Monate oder Jahre inhaliert wurde, waren die Lungenfunktionswerte eindeutig besser als zu Beginn der Behandlung. Typischerweise verbesserte Pulmozyme die Einsekundenkapazität FEV_1 um etwa 5 % des Ausgangswertes.

Das ist bei Mukoviszidose ein besonders schönes Ergebnis, weil bei dieser Krankheit die Lungenfunktion „normalerweise“ mit der Zeit schlechter wird. Patienten aus der Vergleichsgruppe, die nicht mit Pulmozyme behandelt worden waren und „nur“ ihre normalen Medikamente weiter genommen hatten, zeigten keine Verbesserung oder den für Mukoviszidose typischen Abfall der Lungenfunktion.



Verbesserung der Lungenfunktion durch Pulmozyme (rote und blaue Linien). Die mit einem Scheinmedikament behandelten Patienten (Placebo, grüne Linie) zeigten keine klare Verbesserung. Der größte Anstieg der Einsekundenkapazität unter Pulmozyme war in den ersten zwei Behandlungswochen zu verzeichnen. Zwischen der 1-mal täglichen und der 2-mal täglichen Pulmozyme-Inhalation bestanden keine großen Unterschiede. (H.J. Fuchs et al., 1994)



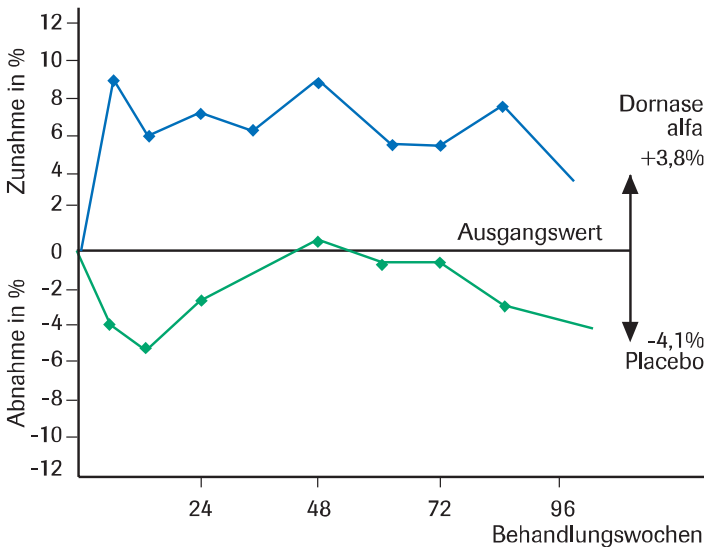
Auch Kinder mit guter Lungenfunktion profitieren von Pulmozyme

Pulmozyme löst den Schleim und verbessert die Durchgängigkeit der Atemwege in der Lunge. Dabei wirkt Pulmozyme nicht nur günstig auf die großen, sondern auch auf die kleinen Bronchien. Das ist wichtig, weil dort die Lungenkrankheit der CF beginnt.

Dass auch Kinder mit guter Lungenfunktion von Pulmozyme profitieren, ergab

eine Studie, bei der alle Teilnehmer zu Beginn eine normale Vitalkapazität (über 85 % des Sollwertes) hatten.

Nachdem diese Kinder über zwei Jahre mit Pulmozyme inhaliert hatten, verbesserte sich die Weite ihrer kleinen Bronchien, gemessen an der mittleren Flussrate FEF_{25-75} . Auch die Einsekundenkapazität FEV_1 wurde besser. Die Placebogruppe ohne Pulmozyme-Behandlung erfuhr demgegenüber eine Verschlechterung, wie sie für die Mukoviszidose typisch ist.



Auch Kinder mit normaler Vitalkapazität profitieren von Pulmozyme. Nach fast zwei Jahren Behandlung hatten sie eine bessere Lungenfunktion als zu Beginn, während Placebo-Patienten sich um einige Prozent verschlechtert hatten. (J.M. Quan et al., 2001)



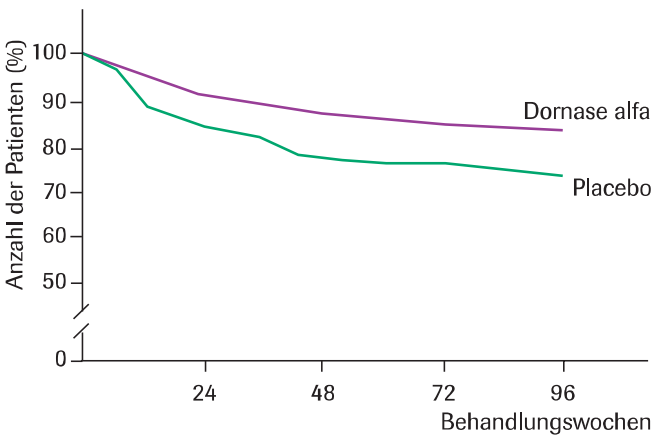
Mit Pulmozyme kommt es seltener zur akuten Verschlechterung der Lunge durch die Infektion

Forschungsergebnisse haben gezeigt: Wenn man Pulmozyme inhaliert, muss man seltener wegen einer akuten Verschlechterung der Lunge ins Krankenhaus.

In einer Langzeitstudie über 2 Jahre wurde untersucht, wie häufig Verschlechterungen der Lunge durch ein Aufflam-

men der Infektion (Exazerbation) auftraten. Bei solchen Problemen müssen Patienten meist in die Klinik oder sie werden ambulant mit intravenösen (direkt in die Blutbahn gespritzten) Antibiotika behandelt.

Unter der Behandlung mit Pulmozyme war die Wahrscheinlichkeit einer solchen Komplikation um 34 % geringer als in der Vergleichsgruppe, die ein Placebo inhalierte (J.M. Quan et al., 2001).



Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen keine Verschlechterung der Lunge (Exazerbationen) auftrat, die mit Antibiotika behandelt werden musste. Dargestellt ist eine statistische Schätzung für die mit Dornase alfa (oben) und Placebo (unten) behandelten Kinder.



Pulmozyme wirkt Entzündungsprozessen entgegen

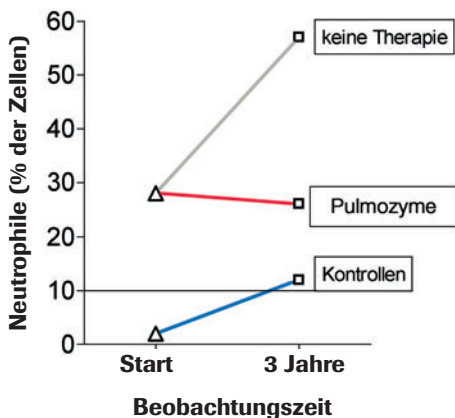
Die jahrelange Inhalation von Pulmozyme verhinderte, dass sich die neutrophilen Granulozyten in der Lunge vermehrten. Auch Entzündungsstoffe kamen in geringeren Konzentrationen vor. Dies ergab die BEAT-Studie (Bronchoalveoläre Lavage zur Evaluation einer antiinflammatorischen Therapie), die über 3 Jahre bei Patienten mit guter Lungenfunktion durchgeführt wurde.

Um das Ausmaß der Entzündung in der Lunge festzustellen, wurden bei einer Lungenspiegelung die Bronchien gespült (siehe S. 22). Man fand nach Pulmozyme eine stabile oder sogar leicht gebesserte Situation, je nachdem, welcher Entzündungswert genau untersucht wurde. Die Vergleichsgruppe von nicht behandelten Patienten zeigte demgegenüber einen Anstieg der

Neutrophilen und höhere Konzentrationen von Entzündungsstoffen.

Manche Menschen profitieren von Pulmozyme mehr als andere

Die meisten Patienten spüren deutlich, wie Pulmozyme den Schleim nach der Inhalation löst, und dass sie das Sputum leichter abhusten können. Bei den meisten Personen stellt der Arzt nach Pulmozyme eine verbesserte Lungenfunktion fest. Dies gilt jedoch nicht für alle Patienten. Die Zusammensetzung des Schleims unterscheidet sich von Person zu Person, und auch der Effekt von Pulmozyme kann dementsprechend unterschiedlich ausfallen. Dass Pulmozyme vor akuten Verschlechterungen der Lunge (Exazerbationen) schützt, wurde jedoch auch bei Personen nachgewiesen, deren Lungenfunktion keine Verbesserung zeigte.



Pulmozyme beeinflusst die Neutrophilen-Zahl günstig. Nach drei Jahren Behandlung war die Zahl der Neutrophilen in der Lungenspülflüssigkeit ungefähr gleich geblieben (rote Linie). Patienten ohne Behandlung (grau) zeigten eine deutlich höhere Konzentration als zu Beginn der Studie. Auch bei Kontrollpatienten, die zu Beginn normale Neutrophilenwerte hatten, kam es zu einem Anstieg der Neutrophilen-Konzentration. Normalerweise sollten höchstens 10% der Zellen Neutrophile sein.

(nach K. Paul et al., 2004)

9. Praktische Hinweise

zur Anwendung von Pulmozyme

Pulmozyme wird als sterile Inhalationslösung in Ein-Dosis-Ampullen angeboten und mit Hilfe eines Inhaliergerätes angewendet. Der gesamte Inhalt einer einzelnen Ampulle wird hierzu in die Kammer eines Vernebler- / Kompressor-Systems eingebracht.

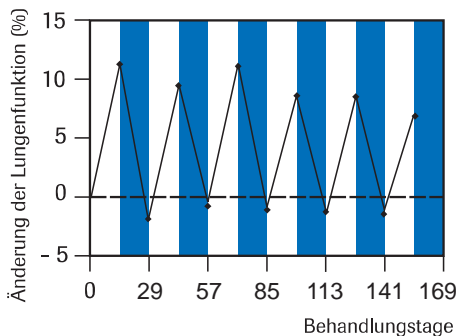
Zu Gebrauch und Wartung der Inhalationsgeräte und Kompressoren sind die jeweiligen Anweisungen des Herstellers zu beachten. Es ist nicht erforderlich, ein Austreten des Aerosols aus dem Inhalator in die Umgebung zu verhindern.

Regelmäßig einmal täglich inhalieren

Pulmozyme wird jeden Tag inhaliert, und zwar mit Hilfe eines dafür geeigneten elektrischen Inhaliergerätes wie z.B. PARI BOY® oder der PARI Master® mit LL Vernebler, oder der PARI TurboBOY® N mit LC PLUS® Vernebler. Eine Inhalation dauert etwa zehn Minuten.

Weil die günstige Wirkung von Pulmozyme nach Beendigung der Behandlung wieder verschwindet, sollte Pulmozyme täglich und ohne Behandlungspause angewendet werden.

Wie für viele Medikamente gilt auch für Pulmozyme, dass die Inhalation auch dann fortgeführt werden soll, wenn es einem gut geht. So beugt man Schleimansammlungen in den Bronchien vor.



Ohne Pulmozyme wird die Lungenfunktion wieder schlechter. Wenn Patienten abwechselnd zwei Wochen behandelt (hell) bzw. nicht behandelt (dunkel) werden, bewegt sich die Einsekundenkapazität auf und ab: Mit Pulmozyme wurde sie besser, ohne Pulmozyme verschlechterte sie sich wieder.

(Hodson et al., 1995)



Pulmozyme immer separat inhalieren

Wichtig ist, dass Pulmozyme nicht mit anderen Medikamenten gemischt wird. Das könnte dazu führen, dass Pulmozyme oder die anderen Medikamente ihre Wirksamkeit verlieren.

Pulmozyme kühl aufbewahren

Weil Pulmozyme ein Eiweiß ist, verliert es bei normaler Zimmertemperatur seine Wirkung. Wie eiweißhaltige Nahrungsmittel muss Pulmozyme daher im Kühlschrank bei +2 bis +8° Celsius aufbewahrt werden.

Wenn man Pulmozyme transportieren muss, zum Beispiel im Urlaub, sollte man eine Kühltasche benutzen. Auf kurzen Wegen, wie von der Apotheke nach Hause, kann man Pulmozyme auch ohne Kühlung befördern, da die Wirksamkeit nicht sofort verloren geht.



10. Fragen und Antworten

Im Folgenden erhalten Sie Antworten auf die wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit dem Medikament Pulmozyme.

Inhalieren viele Menschen mit Pulmozyme?

Ja. Dabei gibt es zwischen verschiedenen Ländern deutliche Unterschiede, die mit den Gesundheitssystemen und der Verordnungsfähigkeit zu tun haben. In Deutschland inhalieren rund 40% aller Mukoviszidose-Patienten mit Pulmozyme. Dabei ist der Anteil bei Kindern etwas kleiner als bei Jugendlichen oder Erwachsenen. Auch in anderen Ländern gehört Pulmozyme zur Standardtherapie: So inhalieren in den USA etwa 80% aller Mukoviszidose-Patienten mit Pulmozyme.



Ist Pulmozyme wirksamer als andere Schleim lösende Inhalationslösungen?

Weil Pulmozyme gezielt die DNA aus dem Schleim abbaut, profitieren viele Patienten von Pulmozyme mehr als von anderen Inhalationslösungen, wie z.B. einer physiologischen oder hypertonen Kochsalzlösung.

Nur zu Pulmozyme gibt es einen Wirksamkeitsnachweis aus umfangreichen Studien mit mehreren Tausend Mukoviszidose-Patienten.





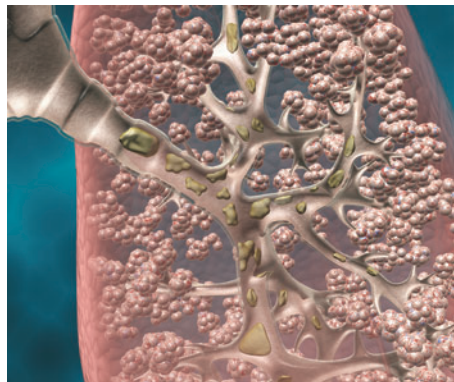
Muss man auch mit Pulmozyme inhalieren, wenn man sich fit fühlt?

Ja. Vorbeugen ist wichtig! Wenn der Arzt Pulmozyme verordnet hat, ist damit immer eine dauerhafte und fortlaufende Behandlung gemeint. Veränderungen in der Lunge bei CF sind auch dann vorhanden, wenn man gar nichts davon merkt. Entzündungsvorgänge zum Beispiel sind auch in ganz frühen Stadien der Erkrankung mit empfindlichen Methoden nachweisbar. Nach dem Motto „Wehret den Anfängen!“ hat die frühe und konsequente Behandlung der CF wesentlich dazu beigetragen, dass es den betroffenen Menschen heutzutage weitaus besser geht als noch vor 20 Jahren.



Kann Pulmozyme akute Verschlechterungen der Lungenerkrankung (Exazerbationen) reduzieren?

Wenn die Lungensituation schlechter wird, sind dafür akute Infekte oder ein Aufflammen der chronischen Pseudomonasinfektion verantwortlich. Dann muss der Patient meist im Krankenhaus behandelt werden. Bei Kindern wird dadurch die Familie erheblich belastet. In manchen Fällen reicht auch eine ambulant bzw. zu Hause durchgeführte Behandlung mit intravenösen Antibiotika („Spritzenkur“) aus. In einer Langzeitstudie über 2 Jahre konnte mit Pulmozyme die Häufigkeit dieser





Behandlungen gegenüber einer Placebo-Vergleichsgruppe um 34% verringert werden.

Allgemein ist eine gut gereinigte, also weniger verschleimte Lunge weniger anfällig für Lungenentzündungen. Im Mukoviszidose-Schleim finden Bakterien gute Wachstumsbedingungen. Vereinfacht gilt: „Wo kein Schleim, da kein Keim“.

Wirkt Pulmozyme auch entzündungshemmend?

Ja, wenn auch nicht direkt, denn Pulmozyme ist kein Entzündungshemmer. Entzündungsprozesse in der Lunge können auch bei Patienten bestehen, deren Lungenfunktionswerte noch normal sind. Bei solchen Patienten führte die Langzeitanwendung von Pulmozyme über drei Jahre zu geringeren Entzündungswerten als in der Vergleichsgruppe ohne Pulmozyme. In der Lungenspülflüssigkeit fand man weniger Entzündungsstoffe und weniger Zellen der körpereigenen Abwehr (neutrophile Granulozyten), wenn mit Pulmozyme inhaliert worden war.

Zu erklären ist diese günstige, indirekt entzündungshemmende Wirkung von Pulmozyme wahrscheinlich dadurch, dass in der von Schleim gereinigten Lunge weniger Entzündungsprozesse ablaufen.





Welche Nebenwirkungen können nach Inhalation von Pulmozyme auftreten?

Pulmozyme gehört zu den gut verträglichen Medikamenten. Es kann z.B. zu Heiserkeit kommen. Hautausschläge und Entzündungen von Rachenschleimhaut und Kehlkopf wurden ebenfalls beobachtet. Diese verlieren sich aber zumeist in den ersten zwei Wochen der Therapie. Aufgrund der Schleim lösenden Wirkung von Pulmozyme ist ein vermehrtes Abhusten von Schleim möglich. Es kann auch zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Lungenfunktion während und nach der Inhalation kommen. Auch allergische Reaktionen auf das Medikament kommen vor. Bei bis zu 4 % der Patienten bildet der Körper Abwehrstoffe (Antikörper) gegen Pulmozyme. Allerdings wurden bisher nur in wenigen Einzelfälle allergische Beschwerden beobachtet. Bitte beachten Sie auch die Packungsbeilage, die im Anhang dieser Broschüre abgedruckt ist.



Für welche Patienten ist Pulmozyme zugelassen?

Pulmozyme ist in Europa für Kinder ab 5 Jahren und für Jugendliche und Erwachsene mit Mukoviszidose zugelassen. In den USA ist Pulmozyme unter bestimmten Bedingungen auch bei Kleinkindern zugelassen. Für schwerer betroffene Patienten, die eine stark reduzierte Lungenfunktion





(forcierte Vitalkapazität FVC < 40 % des Solls) haben, liegen keine sicheren Erkenntnisse zur Wirksamkeit vor.

Ist Pulmozyme für Säuglinge geeignet?

Für die Anwendung im Säuglings- und Kleinkindalter ist Pulmozyme in Europa nicht zugelassen. Es kann aber durchaus vorkommen, dass der Arzt die Inhalation von Pulmozyme für nötig hält. Dann wird er die Eltern entsprechend darüber aufklären. Bei Kindern unter 5 Jahren erreicht Pulmozyme ebenso gut die Lunge wie bei älteren Kindern. Allerdings gibt es keine wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Langzeitanwendung des Medikamentes bei Säuglingen und Kleinkindern. Das liegt unter anderem auch daran, dass es in dieser Altersgruppe nicht einfach ist, die Wirkung von Medikamenten auf die Lunge nachzuweisen. Die Messung der Lungenfunktion beispielsweise ist im ersten Lebensjahr nur mit erheblichem Aufwand und an spezialisierten Kliniken möglich.



Darf Pulmozyme in der Schwangerschaft angewendet werden?

Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Pulmozyme in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Tierversuche ergaben aber keinen Hinweis darauf, dass Pulmozyme das Ungeborene schädigt oder während der Schwangerschaft zu Problemen führt.





Wenn beim Inhalieren etwas Pulmozyme verschluckt wird, werden davon nur minimale Mengen in den Körper aufgenommen (absorbiert). Bei der Anwendung von Pulmozyme in der Schwangerschaft ist daher Vorsicht geboten. Der Arzt wird mit der Schwangeren das mögliche Risiko gegen den potenziellen Nutzen abwägen.



Dürfen stillende Frauen Pulmozyme inhalieren?

Da nicht bekannt ist, ob Pulmozyme in die Muttermilch übergeht, ist Vorsicht angebracht, wenn Pulmozyme bei stillenden Frauen angewendet wird. Der Arzt wird gemeinsam mit der Patientin eine Nutzen-Risiko-Abwägung treffen.

Wie lange gibt es Pulmozyme schon?

Die moderne, rekombinante humane DNase wird als Medikament seit mehr als 15 Jahren erfolgreich angewendet. Erst seit dieser Zeit ist man in der Lage, menschliche DNase im Labor zu produzieren. Diese wird als Standardmedikament bei Mukoviszidose erfolgreich angewendet.



Beeinflusst Pulmozyme die menschliche Erbsubstanz?

Nein. Unsere Erbsubstanz befindet sich im Zellkern intakter, lebender Zellen. Pulmozyme kann nur die DNA angreifen, die außerhalb von Zellen liegt, z.B. im Schleim.



Wie muss Pulmozyme zuhause aufbewahrt und gelagert werden?

Pulmozyme muss im Kühlschrank bei +2 bis +8° Celsius aufbewahrt werden. Dies liegt daran, dass es sich um ein aktives Eiweiß (Enzym) handelt. Zum Transport des Medikamentes außer Haus sollte man Kühltaschen verwenden. Ein ungekühlter Transport von der Apotheke direkt nach Hause ist möglich, ohne dass die Wirksamkeit verloren geht.

Mit welchen Inhalationsgeräten wird Pulmozyme® inhaliert?

Inhalationsgeräte zur Verneblung von Pulmozyme sollten Tröpfchen von der Größe 3-5µm erzeugen. Da es sich bei Pulmozyme um ein Eiweiß handelt, darf es bei der Erzeugung der Tröpfchen zu keiner großen Wärmeentwicklung kommen. Für die Zulassung von Pulmozyme wurden verschiedene Inhalationsgeräte überprüft und für gut befunden. Dazu gehören die in Deutschland gebräuchlichen Geräte PARI BOY® oder der PARI Master® mit LL Vernebler, oder der PARI TurboBOY® N mit LC PLUS® Vernebler. Die oben genannten Kriterien werden auch durch den neuen elektronischen Vernebler, eFlow®rapid von PARI erfüllt, der sich besonders durch kurze Inhalationszeiten und einen hohen Anwender-Komfort auszeichnet. Ultraschallvernebler sind weniger gut für die Inhalation von Pulmozyme geeignet, da die Substanz in diesen Geräten inaktiviert werden kann.





Darf man andere Medikamente mit Pulmozyme mischen?

Nein, keinesfalls. Pulmozyme darf auch nicht verdünnt werden! Mischen oder Verdünnen könnte sowohl bei Pulmozyme als auch bei den anderen Medikamenten die Eigenschaften und die Wirksamkeit beeinträchtigen.

Kann Pulmozyme die anderen Medikamente ersetzen?

Nein, keinesfalls. Die Mukoviszidose ist eine chronische Erkrankung, die viele Bereiche des Körpers betrifft. Daher sind in der Regel alle verordneten Mittel notwendig. Pulmozyme kann aber dazu beitragen Infektionen der Atemwege zu vermeiden und so Krankenhausaufenthalte und „Spritzenkuren“ mit Antibiotika zu vermindern.

In welcher zeitlichen Reihenfolge sollen Pulmozyme und Physiotherapie am besten angewendet werden?

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Physiotherapeuten über die für Sie günstigsten Zeitpunkte für die Inhalation von Pulmozyme und die Durchführung der Physiotherapie. Da Pulmozyme den zähen Schleim verflüssigt, wird meistens empfohlen, die Physiotherapie 15 – 120 min nach der Inhalation mit Pulmozyme durchzuführen.



In welcher Reihenfolge sollen die verschiedenen Inhalationsmedikamente angewendet werden?

Die Ausprägung der Krankheit und die verordneten Medikamente sind für die einzelnen Patienten unterschiedlich. Es kann daher hier keine allgemeingültige Regel angegeben werden. Auch diese Frage sollte man unbedingt mit dem Arzt besprechen, wobei auch der individuelle Tagesablauf berücksichtigt werden muss.

Eine mögliche Reihenfolge der verschiedenen Inhalationsmedikamente – sofern diese alle verordnet wurden – ist die folgende:

1. Atemwegserweiternde Medikamente, z.B. Salbutamol
2. Schleimverflüssigende Medikamente wie Pulmozyme
3. Physiotherapie
4. Entzündungshemmende Inhalate (z.B. Cortison-Präparate)
5. Antibiotika, evtl. mit Antibiotikafilter, siehe Bild oben

(siehe auch: Nährlich, Müllinger und Linz: Leitfaden Inhalation bei Mukoviszidose, Mukoviszidose e.V., 2005)



Literaturangaben zu Pulmozyme

- ▶▶ H. J. Fuchs, D. S. Borowitz, D. H. Christiansen, E. M. Morris, M. L. Nash, B. W. Ramsey, B. J. Rosenstein, A. L. Smith and M. E. Wohl:
Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N.Engl.J Med 331 (10): 637-642, 1994
- ▶▶ M. Stern, B. Sens, B. Wiedemann, O. Busse and P. Wenzlaff:
Qualitätssicherung Mukoviszidose 2002. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland, Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen (Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen), 2003
- ▶▶ M. E. Hodson and P. L. Shah:
DNase trials in cystic fibrosis. Eur Respir J 8 (10): 1786-1791, 1995
- ▶▶ K. Paul, E. Rietschel, M. Ballmann, M. Griese, D. Worlitzsch, J. Shute, C. Chen, T. Schink, G. Doring, S. van Koningsbruggen, U. Wahn and F. Ratjen:
Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 169 (6): 719-725, 2004
- ▶▶ J. M. Quan, H. A. Tiddens, J. P. Sy, S. G. McKenzie, M. D. Montgomery, P. J. Robinson, M. E. Wohl and M. W. Konstan:
A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr 139 (6): 813-820, 2001

Gebrauchsinformation

Liebe Patientin, lieber Patient!

Bitte lesen Sie folgende Gebrauchsinformation aufmerksam, weil sie wichtige Informationen darüber enthält, was Sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels beachten sollen. Wenn Sie sich bei Fragen bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Pulmozyme® 2 500 E./2,5 ml, Lösung für einen Vernebler

Wirkstoff: Dornase alfa

Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

1 Kunststoffampulle zu 2,5 ml Lösung enthält 2500 E. (entspr. 2,5 mg) Dornase alfa. Dornase alfa ist die gentechnisch hergestellte Variante eines natürlich beim Menschen vorkommenden Enzyms.

Sonstige Bestandteile:

Calciumchlorid 2 H₂O; Natriumchlorid; Wasser für Injektionszwecke

Darreichungsform und Inhalt

Lösung für einen Vernebler

Klare, farblose Lösung

6 Kunststoffampullen mit je 2,5 ml Lösung

30 Kunststoffampullen mit je 2,5 ml Lösung

Pulmozyme ist ein Arzneimittel zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose).

Patienten mit cystischer Fibrose (CF) leiden vor allem an einem dicken, zähflüssigen Schleim, der sich in der Lunge ansammelt, schwer ausgehustet werden kann und dadurch zu häufigen Entzündungen, Atemnot, Kurzatmigkeit und zumeist zu einer Schädigung der Lunge führt.

Durch die Behandlung mit Pulmozyme wird der Schleim dünnflüssig und kann demzufolge leichter ausgehustet werden. Dadurch werden Lungeninfektionen seltener und verlaufen weniger schwer. Ferner verbessern sich die Fähigkeit zum Atmen und infolgedessen das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität von CF-Patienten.



Pharmazeutischer Unternehmer

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

Anwendungsgebiete

Pulmozyme ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre alt sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt.

Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Pulmozyme nicht anwenden?

Sie dürfen Pulmozyme nicht anwenden, wenn Sie gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates überempfindlich sind.

Was müssen Sie im Hinblick auf Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Schwangerschaft: Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Pulmozyme in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale / fetale Entwicklung schließen. Bei der Anwendung von Dornase alfa in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit: Da nicht bekannt ist, ob Pulmozyme in die Muttermilch übergeht, ist Vorsicht angebracht, wenn Pulmozyme bei stillenden Frauen angewendet wird.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen Sie beachten?

Pulmozyme darf *nur inhaliert* werden! *Pulmozyme ist nicht zur Injektion oder zum Einnehmen bestimmt!*

Das Mischen von Pulmozyme mit anderen Arzneimitteln oder anderen Lösungen könnte zu unerwünschten strukturellen und / oder funktionellen Veränderungen von Pulmozyme wie auch des zugemischten Stoffes führen. Pulmozyme darf im Inhalationsgerät *weder verdünnt noch mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt* werden.



Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, sind bis heute nicht berichtet worden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Pulmozyme, und wie beeinflusst Pulmozyme die Wirkung von anderen Arzneimitteln?

Die für die Behandlung von CF häufig notwendigen Arzneimittel, wie Antibiotika, Bronchodilatoren (Arzneimittel zur Erweiterung der Bronchien), Pankreasenzyme, Vitamine, Corticosteroide und Analgetika (Schmerzmittel) können gleichzeitig mit Pulmozyme angewendet werden.

Warnhinweise

Keine

Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Pulmozyme nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Pulmozyme sonst nicht richtig wirken kann!

Wie viel von Pulmozyme und wie oft sollten Sie Pulmozyme anwenden?

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, wie viele Ampullen täglich angewendet werden müssen. Halten Sie sich genau an seine Anweisungen. Eine Änderung der Dosis oder gar einen Abbruch der Behandlung sollten Sie nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt vornehmen.

Im Allgemeinen müssen Erwachsene und Kinder über 5 Jahre den Inhalt einer Ampulle einmal täglich inhalieren. Manchen Patienten, die älter als 21 Jahre sind, wird der Arzt empfehlen, täglich den Inhalt von 2 Ampullen zu inhalieren.

Sollte bei Ihnen ein Aufflammen (Exazerbation) einer Atemwegsinfektion auftreten, können Sie die Anwendung von Pulmozyme unbedenklich fortsetzen.

Bitte führen Sie Ihre krankengymnastischen Übungen zur Verbesserung der Atemfunktion weiter.

Sie sollten sich auch unter Behandlung mit Dornase alfa weiterhin regelmäßigen medizinischen Untersuchungen unterziehen.



Bei Patienten, die jünger als 5 Jahre sind oder deren FVC unter 40 % des Normalwertes liegt, sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bisher noch nicht gezeigt worden.

Wie und wann sollten Sie Pulmozyme anwenden?

Pulmozyme wird als sterile Inhalationslösung in Ein-Dosis-Ampullen angeboten und mit Hilfe eines Inhaliergerätes angewendet. Der gesamte Inhalt einer einzelnen Ampulle wird hierzu in die Kammer eines Vernebler- / Kompressor-Systems, wie z.B. Hudson T Up-draft II / Pulmo-Aide, Airlife Misty / Pulmo-Aide, Respirgard / Pulmo-Aide oder AcornII / Pulmo-Aide, gegeben.

Pulmozyme kann auch in Verbindung mit einem wieder verwendbaren Inhalationsgerät, wie z.B. dem Pari LL / Inhalierboy, Pari LC / Inhalierboy, Master, Aiolos / 2 Aiolos, Side Stream / CR50, MobilAire oder Porta-Neb, verwendet werden. Ultraschall-Vernebler sind möglicherweise zur Applikation von Pulmozyme nicht geeignet, da Pulmozyme unter Umständen inaktiviert wird oder die mit diesen Geräten erzielten Aerosole nicht-akzeptable Eigenschaften aufweisen.

Zu Gebrauch und Wartung der Inhalationsgeräte und Kompressoren sind die jeweiligen Anweisungen des Herstellers zu beachten.

Das Mischen von Pulmozyme mit anderen Arzneimitteln oder anderen Lösungen könnte zu unerwünschten strukturellen und / oder funktionellen Veränderungen von Dornase alfa oder den zugemischten Stoffen führen. Darum dürfen Sie Pulmozyme im Inhaliergerät nicht mit anderen Präparaten oder Inhalierlösungen mischen.

Es ist nicht erforderlich, ein Austreten des Aerosoles aus dem Inhalator in die Umgebung zu verhindern.

Wie lange sollten Sie Pulmozyme anwenden?

Im Hinblick auf die Natur der Erkrankung ist der größte therapeutische Nutzen nur bei *fortgesetzter täglicher* Anwendung von Dornase alfa zu erwarten. Aus diesen Gründen sollten Sie das Präparat täglich anwenden. Studien, bei denen Pulmozyme mit Unterbrechungen (intermittierend) verabreicht wurde, zeigen, dass die Besserung der Lungenfunktion nach Absetzen der Therapie wieder abnimmt.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden?

Sprechen Sie auf jeden Fall mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Pulmozyme vorzeitig beenden oder unterbrechen wollen.



Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Pulmozyme in zu großen Mengen angewendet wurde?

Wenn Sie oder eine andere Person mehr Pulmozyme angewendet haben, als Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker. Überdosierungseffekte von Dornase alfa sind bis jetzt nicht festgestellt worden.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie eine Anwendung von Pulmozyme vergessen haben?

Wenn Sie versehentlich die Anwendung zur gewohnten Zeit vergessen haben, holen Sie die Inhalation noch an diesem Tage nach, sobald Sie sich daran erinnern.

Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Pulmozyme auftreten?

Neben den erwünschten Wirkungen von Pulmozyme können während der Behandlung selbst bei ordnungsgemäßer Anwendung auch unerwünschte Wirkungen auftreten. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pulmozyme sind selten (< 1/1000 Fälle). In den meisten Fällen sind die unerwünschten Wirkungen mild und von vorübergehender Natur und erfordern keine Dosisanpassung von Pulmozyme.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Allgemein:	Fieber, Brustschmerzen (durch das Brustfell bedingt)
Auge:	Bindehautentzündung
Magen-Darm-Trakt:	Verdauungsstörungen
Atmungssystem:	Heiserkeit, Entzündungen der Rachenschleimhaut, Kehlkopfentzündungen, Nasenschleimhautentzündung, Verminderung der Lungenfunktion, Atemnot
Haut:	Hautausschläge, Nesselsucht

Aufgrund der Schleim lösenden Wirkung ist ein vermehrtes Abhusten von Schleim möglich.

Eine Verschlechterung der Lungenfunktion während des Inhalationsvorganges wurde bei einigen Patienten beobachtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.



Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit

Das Verfallsdatum ist auf der Kunststoffampulle und der Schachtel aufgedruckt. Sie dürfen das Arzneimittel nach Ablauf dieses Datums nicht mehr verwenden!

Wie ist Pulmozyme aufzubewahren?

Der Inhalt geöffneter Ampullen ist auf einmal vollständig aufzubrauchen. Nicht aufgebrauchte Reste der Lösung im Inhaliergerät sind zu vernichten.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Größere Hitzeeinwirkung ist zu vermeiden. Einmalige kurzfristige Einwirkung erhöhter Temperatur (bis zu 24 Stunden bei Temperaturen bis zu +30 °C) beeinträchtigt die Stabilität des Präparates nicht.

Stand der Gebrauchsinformation

Juni 2004

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!



Notizen







Pharma

Hoffmann-La Roche AG
79630 Grenzach-Wyhlen

••••• www.roche.de
www.muko.net