

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber kõvakapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg mannitooli.

Keskmine inhaleeritav annus ühe kapsli kohta on 32,2 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis.

Läbipaistvad värvitud kõvakapslid, millel on tähis „PXS 40 mg“ ja mis sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronchitol on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel lisaks parimale standardravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bronchitoli algannus tuleb patsiendile manustada kogenud arsti või tervishoiutöötaja järelevalve ja jälgimise all, kes on saanud asjakohase väljaõppe ning kellel on võimalus teha spiromeetrilist uuringut, jälgida vere hapnikuga küllastatust (SpO_2) ja ravida ägedat bronhospasmi (vt lõigud 4.4 ja 4.8), sealhulgas kasutada elustamisvahendeid.

Annustamine

Algannuse toime hindamine

Enne Bronchitoli-ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel hinnata algannuse manustamise ajal bronhide ülireageerivust inhaleeritava mannitooli suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Pärast lähtetaseme FEV_1 ja SpO_2 (vere hapnikuga küllastatuse) mõõtmist ja 5–15 minutit enne algannuse manustamist tuleb patsiendile ettevalmistavalt manustada bronhodilataatorit. Kõik FEV_1 ja SpO_2 mõõtmised tuleb teha 60 sekundi vältel pärast annuse inhaleerimist.

Algannuse toime määramise ajal on oluline õpetada patsienti kasutama õiget inhaleerimistehnikat.

Algannuse toime hindamine peab toimuma järgmiste etappide kaupa:

1. etapp: enne algannuse manustamist mõõdetakse patsiendi FEV_1 ja SpO_2 lähtetase.
2. etapp: patsient inhaleerib 40 mg (üks 40 mg kapsel) ja seejärel jälgitakse tema SpO_2 -väärtust.
3. etapp: patsient inhaleerib 80 mg (kaks 40 mg kapslit) ja seejärel jälgitakse tema SpO_2 -väärtust.
4. etapp: patsient inhaleerib 120 mg (kolm 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV_1 - ja jälgitakse SpO_2 -väärtust.

5. etapp: patsient inhaleerib 160 mg (neli 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV₁- ja jälgitakse SpO₂-väärtust.

6. etapp: 15 minutit pärast algannuse manustamist mõõdetakse patsiendi FEV₁-väärtust.

Astmaga patsientidel võib pärast algannuse toime hindamist tekkida mööduv kerge bronhospasm, mille tõttu tuleb kõiki patsiente jälgida nii kaua, kuni nende FEV₁-väärtus on naasnud lähtetaseme väärtuseni.

Terapeutiline annustamisskeem

Enne algannuse toime hindamist ei tohi terapeutilist annustamisskeemi määrata. Enne ravi alustamist Bronchitoliga peab patsient algannuse hindamise edukalt läbima.

5-15 minutit enne iga Bronchitoli annust tuleb manustada bronhilaiendajat.

Bronchitoli soovitatav annus on 400 mg kaks korda ööpäevas. Selleks tuleb 2 korda ööpäevas inhalaatori abil inhaleerida 10 kapsli sisu.

Annused tuleb manustada hommikul ja õhtul, õhtune annus 2–3 tundi enne magamaminekut.

Patsientidel, kes kasutavad mitut inhaleeritavat ravimit, on soovitatav ravimite manustamise järjekord selline:

1. bronhodilataator
2. Bronchitol
3. füsioteraapia / kehaline koormus
4. alfadornaas (kui kasutatakse)
5. inhaleeritavad antibiootikumid

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Andmed annuste kohandamise vajaduse või tarbetuse kohta selles patsiendipopulatsioonis on ebapiisavad.

Neeru- või maksakahjustus

Bronchitoli ei ole neeru- ja maksatalitluse häiretega patsientidel spetsiaalselt uuritud. Uuringute DPM-CF-301 ja 302 andmetel ei ole nendes patsiendipopulatsioonides vaja ravimi annust kohandada.

Lapsed

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses 6–18 eluaastat ei ole veel tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, ent annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Bronchitoli manustatakse inhalatsiooni teel pakendis oleva inhalaatori abil. Ühelgi muul viisil ega ühegi muu inhalaatori abil ei tohi seda manustada. Kapsleid ei tohi neelata.

Iga kapsel asetatakse inhalaatorisse eraldi. Kapsli sisu inhaleeritakse inhalaatori kaudu ühe või kahe sissehingamisega. Pärast inhalatsiooni tuleb tühi kapsel enne uue kapsli paigaldamist inhalatsiooniseadmesse ära visata nii, et kahe kapsli inhaleerimise vaheline aeg oleks võimalikult lühike.

Inhalaator tuleb pärast ühenädalast kasutamist välja vahetada. Kui inhalaatorit on vaja puhastada, siis tuleb veenduda, et see on tühi. Seejärel tuleb seda pesta sooja veega ja lasta enne uuesti kasutamist õhu käes korralikult kuivada.

Inhalaatori üksikasjalik kasutusjuhend on pakendi infolehe lõpus. Patsientidel tuleb paluda see juhend tähelepanelikult läbi lugeda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Bronhide ülireageerivus inhaleeritava mannitooli suhtes (vt lõik 4.4)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülireageerivus mannitooli suhtes

Enne Bronchitoli terapeutilise annustamisskeemi määramist tuleb kõigil patsientidel hinnata algannuse manustamise ajal bronhide ülireageerivust inhaleeritava mannitooli suhtes. Kui patsient ei suuda spiromeetrist uuringut teha või läbida algannuse toime hindamist, siis ei tohi talle Bronchitoli välja kirjutada. Ülireageerivatele patsientidele ei tohi Bronchitoli terapeutilist annustamisskeemi määrata (vt lõik 4.3). Bronhide ülireageerivuse jälgimisel kehtivad tavapärased üldised ettevaatusabinõud (vt lõik 4.2).

Patsiendil on inhaleeritava mannitooli suhtes ülireageerivus ja talle ei tohi terapeutilist annustamisskeemi määrata, kui algannuse toime hindamise ajal esineb tal ükskõik milline järgmisest seisunditest:

- SpO₂ vähenemine $\geq 10\%$ võrreldes lähtetasemega mis tahes hindamispunktis;
- FEV₁ vähenemine $\geq 20\%$ võrreldes lähtetasemega 240 mg kumulatiivse annuse juures;
- FEV₁ vähenemine 20...<50% (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus ja kui see ei naase 15 minuti vältel < 20%-ni;
- FEV₁ vähenemine $\geq 50\%$ (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus.

Kui kahtlustatakse ülireageerivusreaktsiooni, siis tuleb Bronchitoli kasutamine katkestada.

Bronhospasm

Bronhospasm võib tekkida mis tahes inhaleeritava ravimi kasutamisel ja seda on kliinilistes uuringutes Bronchitoli korral täheldatud, ka patsientidel, kellel ei täheldatud ülireageerivust inhaleeritava mannitooli algannuse suhtes (vt lõik 4.8). Bronhospasmi korral tuleb manustada bronhodilataatorit või kasutada muud meditsiiniliselt näidustatud ravi.

Ravist tingitud bronhospasmi korral peab arst põhjalikult hindama, kas Bronchitoli eeldatav kasulikkus patsiendile on suurem kui kaasnevad riskid.

Kõiki patsiente tuleb pärast ligikaudu 6-nädalast ravi Bronchitoliga põhjalikult hinnata toimeainest tingitud bronhospasmi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtluse korral tuleb korrata lõigus 4.2 kirjeldatud algannuse toime hindamist.

Astma

Mannitooli ohutust ja efektiivsust astmaga patsientidel ei ole piisavalt uuritud. Astmaga patsiente tuleb pärast Bronchitoli algannuse manustamist astma nähtude ja sümptomite süvenemise suhtes hoolikalt jälgida.

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid ravimi terapeutilise kasutamise ajal arstile, kui astma nähud või sümptomid süvenevad. Ravist tingitud bronhospasmi korral peab arst põhjalikult hindama, kas Bronchitoli eeldatav kasulikkus patsiendile on suurem kui kaasnevad riskid. Bronhospasmi korral tuleb manustada bronhodilataatorit või kasutada muud meditsiiniliselt näidustatud ravi.

Hemoptüüs

Kliinilistes uuringutes on Bronchitoli kasutamisel sageli esinenud hemoptüüsi. Bronchitoli kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis raske hemoptüüsi (> 60 ml) episoodid viimase kolme kuu vältel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja massiivse hemoptüüsi tekkimisel ravi Bronchitoliga katkestada. Hemoptüüs on massiivne või raske järgmistel tingimustel:

- äge verejooks ≥ 240 ml 24 tunni vältel;
- korduv verejooks ≥ 100 ml ööpäevas mitu päeva.

Bronchitoli-ravi taasalustamise või katkestamise otsus pärast kergemaid hemoptüüsiepisooide peab põhinema kliinilise otstarbekuse hinnangul.

Köha

Kliinilistes uuringutes on Bronchitoli kasutamisel väga sageli esinenud köha (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb õpetada Bronchitoli-ravi ajal kasutama õiget inhaleerimistehnikat ning paluda neil teatada arstile, kui neil on püsiv köha.

Kopsutalitluse halvenemine

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel, kelle FEV₁ on alla 30% ennustatavast väärtusest (vt lõik 5.1). Sellistel patsientidel ei ole Bronchitoli kasutamine soovitatav.

Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektiiaasiad

Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektiiaasiatega patsientidel ei ole Bronchitoli efektiivsus ja ohutus tõestatud. Selle tõttu ei ole ravi Bronchitoli-ga sellistel patsientidel soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Bronchitoli on kliinilistes uuringutes siiski kasutatud koos tavapäraste tsüstilise fibroosi ravimitega, nagu mukolüütilised ained, antibiootikumid (sealhulgas tobramütsiin ja naatriumkolistimetaat), bronhodilataatorid, pankreaseensüümid, vitamiinid, inhaleeritavad ja süsteemsed kortikosteroidid ning valuvaigistid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mannitooli kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomuuringud ei näita otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3). Et võimaliku ülireageerivusreaktsiooni toime rasedale ja/või lootele ei ole teada, siis tuleb mannitooli määramisel rasedatele olla ettevaatlik. Ettevaatusabinõuna on soovitatav Bronchitoli kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas mannitool eritub rinnapiima. Mannitooli eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Võimalikku riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Imetamise või Bronchitoli kasutamise katkestamise otsustamisel tuleb arvestada imetamise kasulikkust lapsele ja Bronchitoli kasulikkust emale.

Fertiilsus

Andmed mannitooli toime kohta fertiilsusele puuduvad. Reproduktiivsusuuringuid katseloomadel ei ole inhaleeritava mannitooliga tehtud. Mannitooli suukaudse manustamise uuringutes ei ole siiski täheldatud toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bronchitolil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Algannuse toime hindamine

Kõige sagedam kõrvaltoime, mida on täheldatud Bronchitoli algannuse toime hindamise ajal, on köha (3,6% patsientidest) (vt lõik 4.4).

Kõige olulisem kõrvaltoime, mis on seotud Bronchitoli kasutamisega algannuse toime hindamiseks, on bronhospasm (vt lõik 4.4).

Terapeutiline annustamisskeem

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Bronchitoli kasutamise ajal on köha (vt lõik 4.4). Köha esines Bronchitoli saavas rühmas 10,2% patsientidest ja kontrollrühmas 5,0% patsientidest. Sageli esines ka sellist köha, mille tõttu tuli ravi katkestada; seda esines Bronchitoli rühmas 4,7% patsientidest.

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamisega seotud kõrvaltoime on hemoptüüs. Patsientide osakaal, kellel uuringutes 301 ja 302 esines hemoptüüs, oli Bronchitoli rühmades vastavalt 7,3% ja 2,9% ning kontrollrühmades 3,4% ja 0%. Kokku oli patsientide osakaal, kellel esines hemoptüüs (sealhulgas tsüstilise fibroosi ägenemise korral), mannitooli rühmades 15,8% ja kontrollrühmades 14,6% (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelites 1 ja 2 esitatud esinemissagedused põhinevad läbivaatamispäeval ning kahes keskses võrdlevas Bronchitoli toimet hindavas kliinilises uuringus täheldatud kõrvaltoimete (ohutuse hindamise populatsioon, 361 Bronchitoli saanud patsienti).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$); väga harv ($\geq 1/100\,000 \dots < 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Raviperioodil ja läbivaatamispäeval Bronchitoli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt |
|--|-----------|---|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | | Bakteriaalse haiguse kandlus Kandidastomatiit Stafulokokkinfektsioon |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | Isutus Tsüstilise fibroosiga seotud diabeet Dehüdratsioon ¹ |
| Psühhiaatrilised häired | | | Unumisraskused Morbiidsed mõtted |
| Närvisüsteemi häired | | Peavalu | Peapööritus ² |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | Kõrvavalu |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha | Hemoptüüs Seisundi halvenemine ² Neelu- ja kurguvalu Köha ¹ Ebamugavustunne rindkeres ² Hingeldamine Produktiivne köha Kurguärritus | Vilistav hingamine ¹ Bakterite esinemine rögas Astma Ninavoolus Bronhospasm ² Röga mikrosete test positiivne Düsfoonia Düspnoe Hüperventilatsioon Hingamisteede |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | | | obstruktiivne häire Hingamisteede ummistumine Röga värvuse muutus Bronhiit Bronhopneumoonia Kopsuinfektsioon Farüngiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Hüpoksia ¹ Produktiivne köha ¹ Forsseeritud ekspiratoorse mahu vähenemine ¹ Rindkerevalu ¹ Kurguärritus ¹ |
| Seedetrakti häired | | Kõhimisjärgne oksendamine Oksendamine | Iiveldus ² Oksendamine ¹ Kõhulahtisus ¹ Rõhitsemine Kõhupuhitus Gastroösofageaalne reflukshaigus Glossodüünia Oksendamisrefleksi vallandumine ² Stomatiit Ülakõhuvalu ¹ Aftiline stomatiit ¹ Neelamisvalu ¹ Kõhimisjärgne oksendamine ¹ |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Akne Külm higi Kihelus Lööve Kihelev lööve |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | | | Rindkere lihaskoevalu Liigesevalu Seljavalu Liigesejäikus Lihaskoevalu |
| Neerude ja kuseteede häired | | | Kusepidamatus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | | Gripitaoline haigus Väsimus ² Songavalu Halb enesetunne Palavik |
| Uuringud | | | Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ² |

¹ Kõrvaltoime, mida täheldati skriiningu päeval

² Kõrvaltoime, mida täheldati nii raviperioodil kui ka skriiningul

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uuringus 301 osalenud patsientidest 27 (7%) patsienti 389st ja uuringus 302 osalenud patsientidest 14 (4,1%) patsienti 342st ei randomiseeritud mannitooli taluvuse testi positiivse tulemuse tõttu. Uuringus 301 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed mannitooli taluvuse testi ajal köha 18 patsiendil (4,8%), vilistav hingamine / bronhospasm 8 patsiendil (2,1%) ja ebamugavustunne rindkeres 6 patsiendil (1,6%). Uuringus 302 oli kõige sagedam mannitooli taluvuse testi ajal täheldatud kliiniline näht või sümptom köha (7,9%).

Lapsed (vanuses 6–17 aastat)

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüübid ja raskusaste lastel on sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Algannus (6-17 eluaastat)

Kõige sagedam kõrvaltoime lastel, mida on täheldatud Bronchitoli algannuse toime hindamise ajal, on köha (4,8% patsientidest).

Kõige olulisem kõrvaltoime lastel, mis on seotud Bronchitoli kasutamisega algannuse toime hindamise ajal, on bronhospasm.

Terapeutiline annustamisskeem (6-17 eluaastat)

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Bronchitoli kasutamise ajal on köha. Nende patsientide osakaal, kellel esines köha, oli Bronchitoli rühmas 7,8% ja kontrollrühmas 3,8%.

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamisega seotud kõrvaltoime on hemoptüüs.

Tabel 2. Raviperioodil ja läbivaatamispäeval Bronchitoli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus lastel (6-17 eluaastat)

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt |
|--|-----------|--|---|
| Psühhiaatrilised häired | | | Uinumisraskused |
| Närvisüsteemi häired | | Peavalu | Peapööritus ² |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | Kõrvavalu |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Köha ² Seisundi halvenemine Hemoptüüs Neelu- ja kurguvalu Bakterite esinemine röga Ebamugavustunne rindkeres Vilistav hingamine Astma Produktiivne köha | Bronhiit Bronhopneumoonia Düsfoonia Hüperventilatsioon Röga värvuse muutus Kurguärritus Farüngiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Bronhospasm ¹ Düspnoe Ebamugavustunne rindkeres ¹ Rindkerevalu ¹ |
| Seedetrakti häired | | Oksendamine Kõhimisjärgne oksendamine | Iiveldus ² Oksendamine ¹ Köhulahtisus ¹ Neelamisvalu ¹ Kõhimisjärgne oksendamine ¹ Oksendamisrefleksi vallandumine ¹ |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | | Kihelus Kihelev lööve |

| | | | |
|---|--|--|----------------------------|
| Lihaskahjustused ja sidekoe kahjustused | | | Rindkere lihas-skeletivalu |
| Neerude ja kuseteede häired | | | Kusepidamatus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | | Palavik |

¹ Kõrvaltoime, mida täheldati skriiningu päeval

² Kõrvaltoime, mida täheldati nii raviperioodil kui ka skriiningul

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest kaudu Ravimiamet Koduleht: www.ravimiamet.ee

4.9 Üleannustamine

Liiga suure annuse inhaleerimisel võib tundlikel inimestel tekkida bronhide ahenemine. Tugeva köha esinemisel või bronhide ahenemise korral võib manustada beeta₂-agonisti ja vajaduse korral kasutada ka hapnikravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: köha ja külmetuse korral kasutatavad preparaadid, mukolüütilised ained.
ATC-kood: R05CB16

Toimemehhanism

Bronchitol on inhaleeritav hüperosmootne ravim. Ehkki selle täpne toimemehhanism ei ole teada, võib inhaleeritav mannitool muuta lima viskoelastust, suurendada peritsiliaarse vedelikukihi veesisaldust ning soodustada hingamisteedes peetunud sekreeidi mukoosset kliirensit mukotsiliaarse aktiivsuse suurendamise teel. Produktiivne köha võib aidata röga paremini eritada.

Farmakodünaamilised toimed

Annuse-toime seose avatud uuringus DPM-CF-202 oli ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis FEV₁ keskmine (SD) protsentuaalne muutus pärast 400 mg annuse inhaleerimist 8,75% (SD 12,4%) ja pärast 40 mg annuse inhaleerimist -1,569 (SD 9,0%) (p < 0,0001).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Korraldatud on kaks 26-nädalast topeltpimedat, randomiseeritud, paralleelrühmades, kontrollitud III faasi uuringut (DPM-CF-301 ja DPM-CF-302), milles 324 (DPM-CF-301) ja 318 (DPM-CF-302) vähemalt 6-aastast patsienti randomiseeriti suhtes 3 : 2 saama kas inhaleeritavat mannitooli annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või kontrollravimit (inhaleeritav mannitool annuses 50 mg kaks korda ööpäevas). Uuringus 301 osalenud patsientidest 27 (7%) patsienti 389st ja uuringus 302 osalenud patsientidest 14 (4,1%) patsienti 342st ei randomiseeritud mannitooli taluvuse testi positiivse tulemuse tõttu, mis oli määratletud kas 1) FEV₁ vähenemine > 20% võrreldes lähtetasemega testi keskel (4. etapp) või 2) vähenemine võrreldes lähtetasemega > 20% testi lõpus, kusjuures täheldatud väärtus ei taastunud 15 minuti vältel < 20%, või 3) FEV₁ vähenemine > 50% võrreldes lähtetasemega testi lõpus (6. etapp) või 4) SpO₂ vähenemine < 89%-ni testi ajal. Veel oli kahe uuringu peale kokku 4% patsienti (n = 27), kellel mannitooli taluvuse testi ei olnud täielikult läbi viidud ja keda seetõttu ei randomiseeritud.

Uuringu alguses oli keskmine (SD) FEV₁ % eeldatavast uuringus DPM-CF-301 (ohutuse hindamise populatsioon, n = 295) 62,4% (SD: 16,45%) mannitoolirühmas ja 61,4% (SD: 16,13%) kontrollrühmas. Uuringus DPM-CF-302 (n = 305) olid samad tulemused vastavalt 65,24% (SD: 13,90%) ja 64,35% (SD: 15,29%). Uuringus DPM-CF-301 olid 64,4% patsientidest täiskasvanud ja uuringus DPM-CF-

302 49,5%. Uuringus DPM-CF-301 sai 55% patsientidest ravi rhDNAasiga ja uuringus DPM-CF-302 75%. Inhaleeritavaid antibiootikume sai uuringus DPM-CF-301 55% patsientidest ja uuringus DPM-CF-302 56%. Kummaski uuringus ei olnud hüpertoonilise soolalahuse samaaegne manustamine lubatud.

Tabelis 1 on esitatud uuringu esmase tulemusnäitaja FEV₁ muutus (ml) võrreldes uuringu alguses esinenud väärtusega modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis (mITT) uuringutes DPM-CF-301 ja DPM-CF-302 (vastavalt n = 269 ja n = 297) võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase raviperioodi lõpus nii absoluutväärtusena kui ka suhtelise protsentuaalse muutusena lähteväärtusest.

Tabel 1. FEV₁ muutus võrreldes lähtetasemega 26-nädalase raviperioodi lõpus kõigi patsientide ja täiskasvanud patsientide populatsioonis (mITT)

| | Raviefekti suuruse hinnang | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------|
| | DPM-CF-301 | | DPM-CF-302 | |
| | FEV₁ | p | FEV₁ | p |
| | (95% usaldusvahemik) | | (95% usaldusvahemik) | |
| | Üldpopulatsioon | | | |
| | n = 269 | | n = 297 | |
| Absoluutne muutus (ml) | 94,5 (46,2; 142,7) | < 0,001 | 54,1 (-1,97; 110,3) | 0,059 |
| Eeldatav absoluutne muutus (%) | 2,4 (0,9; 3,9) | 0,001 | 1,9 (-0,02; 3,8) | 0,052 |
| Eeldatav suhteline muutus (%) | 3,5 (1,0; 6,1) | 0,007 | 3,6 (0,3; 6,9) | 0,033 |
| | Täiskasvanute populatsioon | | | |
| | n = 171 | | n = 144 | |
| Absoluutne muutus (ml) | 108,5 (47,6; 169,4) | < 0,001 | 85,9 (4,6; 167,3) | 0,038 |
| Eeldatav absoluutne muutus (%) | 2,7 (0,9; 4,5) | 0,004 | 2,3 (-0,4; 5,1) | 0,095 |
| Eeldatav suhteline muutus (%) | 4,3 (1,1; 7,5) | 0,008 | 5,0 (0,2; 9,8) | 0,040 |

rhDNAasi kasutajatel uuringus 301 oli FEV₁ suhteline muutus võrreldes lähtetasemega 26-nädalase raviperioodi vältel 2,83% (95% usaldusvahemik: -0,62; 6,27). rhDNAasi mittekasutajatel oli antud näitaja suhteline muutus 4,30% (95% usaldusvahemik: 0,53; 8,07). Uuringus 302 oli suhteline muutus (95% usaldusvahemik) rhDNAasi kasutajatel ning mittekasutajatel vastavalt 3,21 (-0,61; 7,03) ja 4,73 (-1,93; 11,40).

Patsientide osakaal uuringus 301, kellel täheldati vähemalt ühte uuringuprotokollis määratletud pulmonaalset ägenemist (vähemalt nelja nähu või sümptomi esinemine pluss intravenoosse antibiootikumi kasutamine), oli mannitoolirühmas 18,1% ja kontrollrühmas 28% (ITT populatsioon). Uuringus 302 täheldati uuringuprotokollis defineeritud pulmonaalset ägenemist 15,2%-l patsientidest mannitoolirühmas ja 19%-l patsientidest kontrollrühmas.

Hinnanguline raviefekt FVC osas (keskmine muutus võrreldes lähtetasemega ja 95% usaldusvahemik 26 nädala vältel mITT-populatsioonis) oli 108,78 ml (95% usaldusvahemik: 49,21; 168,35) uuringus 301 ja 71,4 ml (95% usaldusvahemik: 10,57; 132,13) uuringus 302.

FVC muutused korreleerusid hästi raviefektiga FEV₁ osas: võrreldes kontrollrühmaga olid muutused uuringutes DPM-CF-301 ja 302 vastavalt 126,0 ml (95% usaldusvahemik: 59,0; 193,9; p<0,001) ja 71,4 ml (95% usaldusvahemik: 10,6; 132,1; p=0,022). Ka lima eritumine oli Bronchitoli-rühmas pärast esimest annust suurem nii uuringus DPM-CF-301 (annusejärgne lima mediaanne mass 3,0 g, kontrollrühmas 1,0 g, p<0,0001) kui ka uuringus DPM-CF-302 (mediaanne mass 2,7 g, kontrollrühmas 1,7 g, p = 0,042).

Lapsed

Bronchitoli ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ning alla 18-aastastel noorukitel tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuringutes DPM-CF-301 ja 302 oli FEV₁ eeldatav (%) suhteline suurenemine lastel (6–11 a) võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase uuringuperioodi vältel vastavalt 0,44% (95% usaldusvahemik: –5,90; 6,77; n = 43) ja 6,1% (95% usaldusvahemik: –1,28; 13,54; n = 59) (vastavalt p = 0,892 ja p = 0,104).

Noorukitel (12–17 a) oli FEV₁ eeldatav (%) suhteline suurenemine võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase uuringuperioodi vältel vastavalt 3,31% (95% usaldusvahemik: –2,29; 8,90; n = 55) ja 0,42% (95% usaldusvahemik: –5,45; 6,29; n = 94) (vastavalt p = 0,245 ja 0,888).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

18 tervel täiskasvanud meessoost vabatahtlikul tehtud uuringus oli mannitooli inhalatsioonipulbri absoluutne biosaadavus võrreldes intravenoosselt manustatud mannitooliga 0,59% ±0,15.

Mannitooli imendumisekiirus ja –määr pärast manustamist inhalatsioonina oli väga sarnane suukaudse manustamise väärtustega. T_{max} oli pärast manustamist inhalatsioonina 1,5 ±0,5 tundi.

9 tsüstilise fibroosiga patsiendil (6 täiskasvanut ja 3 noorukit) toimunud uuringus, milles manustati 400 mg inhaleeritavat mannitooli ühekordse annusena (1. päeval) ja edasi sama annus kaks korda ööpäevas 7 päeva vältel (2.–7. päev), olid farmakokineetilised parameetrid täiskasvanutel ja noorukitel sarnased, välja arvatud noorukitel täheldatud pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg (1. päev = 7,29 tundi, 7. päev = 6,52 tundi) võrreldes täiskasvanutega (1. päev = 6,10 tundi, 7. päev = 5,42 tundi). 1. ja 7. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) võrdlemine näitas, et farmakokineetika on lineaarne ja ajast sõltumatu.

Biotransformatsioon

Väike protsent süsteemselt imendunud mannitoolist metaboliseerub maksas glükogeeniks ja süsihappegaasiks. Rottidel, hiirtel ja inimestel toimunud uuringud on näidanud, et mannitoolil ei ole toksilisi metaboliite. Inhaleeritava mannitooli metabolismiteid ei ole farmakokineetilistes uuringutes uuritud.

Jaotumine

Kopsudesse sadestumise uuringutes on selgunud, et 24,7% inhaleeritud mannitoolist sadestub kopsudes, mis kinnitab selle jaotumist sihtelundisse. Mittekliinilistes toksilisuse uuringutes on selgunud, et kopsudesse inhaleeritud mannitool imendub vereringesse, kusjuures maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunni pärast. Puuduvad andmed, et mannitool akumuleerub organismis, seetõttu ei uuritud farmakokineetilistes uuringutes ka inhaleeritava mannitooli jaotumist organismis.

Eritumine

24-tunnise kogumisperioodi vältel uriiniga eritunud mannitooli kogus oli sarnane inhaleeritud (55%) ja suu kaudu manustamisel (54%). Intravenoosselt manustamisel eritub mannitool peamiselt muutumatul kujul glomerulaarse filtratsiooni teel ja 87% manustatud annusest eritub 24 tunni jooksul uriiniga. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli täiskasvanutel seerumis u 4–5 tundi ja uriinis 3,66 tundi.

Lapsed

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus lastel ning 6–18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud.

12–17-aastaste patsiendipopulatsiooni piiratud andmed näitavad, et inhaleeritava mannitooli farmakokineetilised parameetrid on sarnased täiskasvanute populatsiooni omadega. Andmed alla 12-aastaste laste kohta puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Isastel rottidel täheldati pärast 13-nädalast inhaleeritava mannitooli manustamist vereringes olevate lümfotsüütide suuremat sisaldust ja mandibulaarsete lümfisõlmede plasmatsütoosi selliste annuste korral, mis ületasid 9,3 korda maksimaalse lubatava annuse. Lümfotsüütide suurem sisaldus oli kontrollväärtuste piires, ei progresseerunud ning möödus täielikult uuringu elusfaasi lõpuks ja pärast ravi lõpetamist. Seda toimet ei täheldatud ühelgi teisel loomaliigil ja see ei põhjustanud kliinilisi nähte.

Koertel täheldati nii inhaleeritava mannitooli väikeste kui ka suurte annuste manustamise ajal ja kohe pärast manustamist köha esinemissageduse suurenemist. Annuste korral, mis ületasid maksimaalset terapeutilist annust üle 13 korra, ei täheldatud raviga seotud kõrvaltoimeid.

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes ei leitud mannitoolil mutageenseid ega genotoksilisi toimeid.

Isoleeritud veise silmatestis ega manustamisel küüliku silmadesse ei täheldatud mannitoolil ärritavat toimet.

Mannitooli manustamisel koos toiduga ($\leq 5\%$) hiirtele ja rottidele 2 aasta vältel ei täheldatud kartsinogeenset toimet. Inhaleeritava mannitooliga ei ole kartsinogeensuuringuid tehtud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole inhaleeritava mannitooliga toimunud. Uuringutes, mis on tehtud mannitooli teiste manustamisviiside korral, ei ole täheldatud kahjulikke toimeid hiirte, rottide ja hamstrite loodete elulemusele ega rottide ja hiirte embrüote ning loodete arengule.

Reproduktsiooniuringuid loomadel ei ole inhaleeritava mannitooliga tehtud. Suu kaudu manustatud mannitooli uuringutes ei ole hiirtel ja rottidel täheldatud teratogeenseid toimeid kuni 1,6 g/kg annuste korral ega hamstritel kuni 1,2 g/kg annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Visake inhalaator ja kork üks nädal pärast esimest kasutamist ära.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Niiskuse eest kaitsmiseks säilitada alati blistrites ja võtta blistrist välja alles vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendatud kahekordsest alumiiniumist/PVC-st/PVC-st/alumiiniumist blistritesse ja väliskarpi, mis sisaldavad alg- või raviannuseks vastavalt 10 või 280 kapslit.

Algannuse karbis on 1 blister (10 kapslit) ja inhalaator.

2-nädalase raviperioodi karp sisaldab 28 blisterit (igas 10 kapslit) ja 2 inhalaatorit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
25 Moorgate,
London,
EC2R 6AY,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/760/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13 aprill 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11 jaanuar 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11.01.2017

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>