

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bronchitol 40 mg inhalációs por, kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg mannit kemény kapszulánként.

Az átlagos belélegezhető adag 32,2 mg kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por, kemény kapszula.

Tiszta, színtelen, „PXS 40 mg” jelzéssel ellátott és fehér vagy majdnem fehér port tartalmazó kemény kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bronchitol a cysticus fibrosis (CF) kezelésére a 18 éves és annál idősebb felnőttek számára javallott, a legjobb standard kezeléshez adott kiegészítő terápiaként.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A beteg első Bronchitol adagját olyan tapasztalt orvos vagy más egészségügyi szakember felügyelete és folyamatos ellenőrzése mellett kell beadni, aki megfelelő képzettséggel és felszereléssel rendelkezik a spirometriás vizsgálat elvégzésére, oxigénszaturáció (SpO₂) ellenőrzésére és az akut bronchospasmus kezelésére (lásd 4.4 és 4.8 pont), ideértve az újraélesztéshez szükséges felszerelés megfelelő használatát is.

Adagolás

Az első adag értékelése

A Bronchitol-kezelés elkezdése előtt minden betegnél fel kell becsülni az első adag alkalmazása alatt belélegzett mannitra adott, fokozott bronchialis válaszreakciót (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az első adag előtt 5–15 perccel, de a kiindulási FEV₁ és SpO₂ (a vér oxigénszaturációja) mérése után a betegnek előzetesen bronchodilatátort kell kapnia. Minden FEV₁-mérést és SpO₂-ellenőrzést 60 másodperccel az adag belélegzése után kell elvégezni.

Az első adag értékelése alatt fontos betanítani a betegnek a helyes inhalációs technikát.

Az első adag értékelését a következő lépések szerint kell elvégezni:

1. lépés: a betegek kiindulási FEV₁- és SpO₂-értékét az első adag előtt meg kell mérni
2. lépés: a betegnek 40 mg-ot (1 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie, és az SpO₂-t ellenőrizni kell
3. lépés: a betegnek 80 mg-ot (2 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie és az SpO₂-t ellenőrizni kell

4. lépés: a betegnek 120 mg-ot (3 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie, a FEV₁-et meg kell mérni, és az SpO₂-t ellenőrizni kell
5. lépés: a betegnek 160 mg-ot (4 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie, a FEV₁-et meg kell mérni, és az SpO₂-t ellenőrizni kell
6. lépés: a beteg FEV₁-értékét az első adag után 15 perccel meg kell mérni.

Az asthmás betegeknél reverzibilis, átmeneti, enyhe bronchospasmus jelentkezhet, miután átestek az első adag meghatározásán, ezért minden beteget megfigyelés alatt kell tartani, amíg a FEV₁-érték vissza nem áll a kiindulási szintre.

Terápiás adagolási rend

A terápiás adagolási rendet csak az első adag értékelése után szabad előírni. A beteg Bronchitol-kezelése előtt be kell adni neki egy kezdeti adagot és meg kell győződni róla, hogy megfelelően reagál rá.

Minden egyes Bronchitol-dózis előtt 5–15 perccel hörgőtágítót kell alkalmazni.

A Bronchitol ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg. Ehhez tíz kapszula tartalmának belélegzése szükséges, naponta kétszer, az inhalátor készüléken keresztül.

Az adagokat reggel és este kell alkalmazni, az esti adagot 2-3 órával lefekvés előtt.

Több légzésterápiában is részesülő betegek esetében az ajánlott sorrend a következő:

1. Bronchodilatátor
2. Bronchitol
3. Fizioterápia/torna
4. Dornáz-alfa (ha kap a beteg)
5. Inhalációs antibiotikumok (ha kap a beteg)

Speciális betegpopulációk

Idősek betegek (≥ 65 év)

Erre a populációra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely alapján javasolni lehetne az adag módosítását, illetve el lehetne vetni az adag módosítását.

Beszűkült vese- vagy májműködés

A Bronchitol-t kifejezetten beszűkült vese- vagy májműködésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A DPM-CF-301 és 302 vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy ezeknél a betegpopulációknál nincs szükség az adag módosítására.

Gyermekpopuláció

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát 6–18 év közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát a 6 év alatti gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Bronchitol-t belélegzés útján kell alkalmazni a csomagban lévő inhalátorral. Más úton vagy más inhalációs készülékkel nem szabad beadni. A kapszulákat tilos lenyelni.

Mindegyik kapszulát külön kell betölteni a készülékbe. A kapszulák tartalmát az inhalátor készüléken keresztül kell belélegezni egy vagy két belélegzéssel. A belélegzés után az üres kapszulát a következő kapszulának az inhalátor készülékbe való minél gyorsabb behelyezése előtt el kell dobni.

Az inhalátor készüléket egy hét használat után ki kell cserélni. Ha az inhalátort meg kell tisztítani, meg kell győződni arról, hogy a készülék üres, majd meleg vízzel ki kell mosni, és újbóli használata előtt hagyni kell a levegőn alaposan megszáradni.

Az inhalátor használatával kapcsolatosan további utasítások a betegtájékoztató végén találhatóak.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Fokozott bronchialis válaszreakció a belélegzett mannitra (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A mannitra adott fokozott válaszreakció

Mielőtt terápiás dózisban ír fel Bronchitol, figyelje meg, hogy a betegnél nem lép-e fel túlzott reakció a hörgőkben a belélegzett mannitra a kezdeti dózismeghatározás során. Ha a beteg légzésfunkcióját nem lehet megvizsgálni vagy nem lehet elvégezni a kezdeti dózismeghatározást, nem szabad Bronchitol felírni. Túlérzékeny betegeknek nem szabad terápiás dózisban felírni Bronchitol (lásd a 4.3. fejezetet). Tartsa be a hörgő-túlérzékenység vizsgálata során szokásosan alkalmazott óvintézkedéseket (lásd a 4.2. fejezetet).

A beteg túlérzékeny a belélegzett mannitra és nem szabad neki terápiás dózist felírni, ha a kezdeti dózismeghatározás során a következők bármelyike fellép:

- a meghatározás bármely időpontjában az SpO₂-érték 10%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenése a kiindulási értékhez képest;
- A FEV₁-érték csökkenése 240 mg-os kumulatív dózis esetében a kiindulási értékhez képest 20% vagy annál nagyobb;
- A FEV₁-érték a meghatározás végén 20% - < 50%-ot csökkent (a kiindulási értékhez képest) és 15 percen belül nem áll vissza < 20%-ra;
- A FEV₁-érték csökkenése a meghatározás végén 50%-os vagy annál nagyobb mértékű (a kiindulási értékhez képest).

Ha egy a kezelés által kiváltott fokozott válaszreakcióra van gyanú, akkor a Bronchitol alkalmazását meg kell szakítani.

Bronchospasmus

A bronchospasmus a gyógyszer belélegzése következtében jelentkezhet, és a klinikai vizsgálatokban a Bronchitol esetében még olyan betegeknek is jelentették, akiknél nem jelentkezett fokozott válaszreakció a belélegzett mannit első adagjára (lásd 4.8 pont). A bronchospasmust bronchodilatátorral vagy más, orvosi szempontból megfelelő módon kell kezelni.

Ha a terápia által kiváltott bronchospasmusra van bizonyíték, a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell, hogy az adott beteg esetében a Bronchitol további alkalmazásának előnyei felülmúlják-e a kockázatokat.

Megközelítőleg hathetes Bronchitol-kezelés után minden beteget az előírásoknak megfelelően felül kell vizsgálni, és keresni kell az aktív anyag által kiváltott bronchospasmusra utaló panaszokat és tüneteket. Bizonytalanság esetén az első adag a 4.2 pontban leírt kiértékelését meg kell ismételni.

Asthma

A mannit biztonságosságát/hatásosságát asthmás betegeknek nem vizsgálták megfelelően. Az asthmás betegek esetében a Bronchitol az első adagjának alkalmazása után gondosan figyelemmel kell követni, hogy az asthmás panaszok és tünetek nem súlyosbodnak-e.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a terápiás alkalmazás alatt jelentsék kezelőorvosuknak az asthma jeleinek és tüneteinek súlyosbodását. Ha a terápia által kiváltott bronchospasmusra van bizonyíték, a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell, hogy az adott beteg esetében a Bronchitol további alkalmazásának előnyei felülmúlják-e a kockázatokat. A bronchospasmust bronchodilatátorral vagy más, orvosi szempontból megfelelő módon kell kezelni.

Haemoptoe

A Bronchitol-lal végzett klinikai vizsgálatokban gyakran jelentettek haemoptoét. A Bronchitol-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik kórtörténetében az előző három hónapban jelentős (> 60 ml) haemoptoe epizódok voltak. Ennek következtében ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell, és erős haemoptoe esetén számukra nem szabad Bronchitol-t adni. A következő eseteket tekintik erős haemoptoéknak:

- akut vérzés, ≥ 240 ml egy 24 órás időszakban
- visszatérő vérzés ≥ 100 ml/nap több napon keresztül

A Bronchitol kisebb haemoptoés epizódokat követő újbóli alkalmazásáról vagy alkalmazásának megszakításáról a klinikum alapján kell dönteni.

Köhögés

A Bronchitol alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran jelentettek köhögést (lásd 4.8 pont). A betegeknek a kezelés alatt be kell tanítani az inhalátor helyes használatának technikáját, és azt kell nekik tanácsolni, hogy jelentsék kezelőorvosuknak, ha a Bronchitol alkalmazása állandó köhögéssel társul.

Beszűkült légzésfunkció

A biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták az előrejelzett érték 30%-ánál kisebb FEV₁-értékkel rendelkező betegek esetén (lásd 5.1 pont). A Bronchitol alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Nem cysticus fibrosis bronchiectasia

A hatásosságot és a biztonságosságot a nem cysticus fibrosis bronchiectasiában szenvedő betegeknél nem igazolták. A Bronchitol-kezelés ezért nem javallott.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Klinikai vizsgálatok során azonban a cysticus fibrosis standard kezeléséhez használt gyógyszerekkel, például mucolyticumokkal, antibiotikumokkal (ideértve a tobramicint és kolisztimetát-nátriumot), bronchodilatátorokkal, hasnyálmirigy-enzimekkel, vitaminokkal, inhalációs és szisztémás kortikoszteroidokkal, illetve analgetikumokkal együtt alkalmaztak Bronchitol-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A manit terhes nők esetén történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Mivel egy esetleges fokozott válaszreakciónak az anyára és/vagy a magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek, a Bronchitol terhes nőknek csak gondos mérlegelés után írható fel. A Bronchitol alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a manit kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A manit tejben való kiválasztódását állatokon nem tanulmányozták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Bronchitol alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Bronchitol-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a Bronchitol-terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A mannitra nézve nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a termékenységet illetően. Az állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat belélegzett mannittal. A szájon át beadott mannittal végzett vizsgálatok azonban nem jelezték, hogy a mannit hatással lenne a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bronchitol nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az első adag értékelése

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés (a betegek 3,6%-a esetében), (lásd 4.4 pont).

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a bronchospasmus (lásd 4.4 pont).

Terápiás adagolási rend

A Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés (lásd 4.4 pont). Ezt a betegek 10,2%-nál figyelték meg, a kontroll-kar betegeinek 5,0%-ához képest. Szintén gyakran észleltek olyan köhögést, amely a kezelés megszüntetéséhez vezetett – ezt a betegek 4,7%-ánál figyelték meg a Bronchitol kezelési karon.

A Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a haemoptoe. A 301-es és 302-es vizsgálatokban azon betegek aránya, akiknél a haemoptoe mint mellékhatás jelentkezett, 7,3% és 2,9% volt a Bronchitol-karokon, illetve 3,4% és 0% a kontroll-karokon. A haemoptoe esetek teljes előfordulási aránya a súlyosbodás alatt észlelteket is ideértve összesen 15,8% volt a mannit-karon és 14,6% a kontroll-karon (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. és 2. táblázatban megadott gyakoriságok a szűrés napján végzett megfigyeléseken és a Bronchitol hatását vizsgáló két pivotális összehasonlító klinikai vizsgálaton alapulnak (biztonsági populáció: 361 Bronchitol-lal kezelt beteg).

A gyakoriságok meghatározása:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($\geq 1/100\ 000 - < 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A mellékhatások gyakorisága a Bronchitol alkalmazása esetén a kezelési fázisban és a szűrés napján

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			Bacterialis betegség hordozója Oralis candidiasis Staphylococcus-fertőzés
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Csökkent étvágy Cysticus fibrosissal összefüggő diabetes Kiszáradás ¹

Pszichiátriai kórképek			Elalvási zavar Morbid gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Szédülés ²
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Haemoptoe Súlyosbodó betegség ² Garat- és gégefájdalom Köhögés ¹ Mellkasi diszkomfort ² Sípóló légzés Produktív köhögés Torokirritáció	Sípóló légzés ¹ Köpetben kimutatott baktérium Asthma Orrfolyás Bronchospasmus ² Köpet gombavizsgálat pozitív Hangképzési zavar Dyspnoe Hyperventiláció Obstruktív légúti betegség Légúti pangás Elszíneződött köpet Bronchitis Bronchopneumonia Tüdőfertőzés Garatgyulladás Felső légúti fertőzés Hypoxia ¹ Produktív köhögés ¹ Csökkent erőltetett kilégzési térfogat ¹ Mellkasi fájdalom ¹ Torokirritáció ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Köhögés utáni hányás Hányás	Hányinger ² Hányás ¹ Hasmenés ¹ Böfögés Flatulentia Gastrooesophagealis reflux betegség Glossodynia Öklendezés ² Stomatitis Felhasi fájdalom ¹ Apthous stomatitis ¹ Fájdalmas nyelés ¹ Köhögés utáni hányás ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Acne Hideg veríték Viszketés Kiütés Viszkető kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Musculoskeletalis mellkasi fájdalom Ízületi fájdalom Hátfájás Ízületi merevség Musculoskeletalis

			fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizelet-inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Influenzaszerű betegség Fáradtság ² Sérvfájdalom Rossz közérzet Láz
Vizsgálatok			Az alkalikus foszfatáz emelkedett szintje a vérben ¹

¹A szűrés napján jelentkezett mellékhatás

²A kezelési fázisban és a szűrés napján is jelentkezett mellékhatás

A kiválasztott mellékhatás leírása

A 301-es vizsgálatba bevont 389 beteg közül huszonhét (7%) és a 302-es vizsgálatba bevont 342 beteg közül 14 (4,1%) nem került randomizálásra a pozitív mannit tolerancia-teszt (MTT) miatt. A 301-es vizsgálatban az MTT során jelentett leggyakoribb mellékhatások a 18 betegnél előfordult köhögés (4,8%), a 8 betegnél előfordult sípoló légzés/bronchospasmus (2,1%) és a 6 betegnél előfordult mellkasi diszkomfort (1,6%) voltak. A 302-es vizsgálatban az MTT során a leggyakoribb panasz és tünet a köhögés volt (7,9%).

Gyermekpopuláció (6–17 évesek)

A gyermekek esetében jelentkező mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló a felnőttek esetében megfigyelttel.

Az első adag(6-17 évesek)

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a gyermekpopuláció esetében a köhögés (a betegek 4,8%-a esetében).

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a gyermekpopuláció esetében a bronchospasmus.

Terápiás adagolási rend (6-17 évesek)

A Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés. Ezt a betegek 7,8%-ánál figyelték meg, a kontroll-kar betegeinek 3,8%-ához képest.

A Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a haemoptoe.

2. táblázat: A mellékhatások gyakorisága a Bronchitol alkalmazása esetén a kezelési fázisban és a szűrés napján a gyermekpopulációban (6-17 évesek)

Szervrendszerosztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek			Elalvási zavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Szédülés ²
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés ² Állapot súlyosbodás Haemoptoe Garat- és gégefájdalom Köpetben kimutatott baktérium Mellkasi diszkomfort Sípoló légzés Asthma Produktív köhögés	Bronchitis Bronchopneumonia Hangképzési zavar Hyperventiláció Elszínződött köpet Torokirritáció Garatgyulladás Felső légúti fertőzések Bronchospasmus ¹ Dyspnoe

			Mellkasi diszkomfort ¹ Mellkasi fájdalom ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás Köhögés utáni hányás	Hányinger ² Hányás ¹ Fájdalmas nyelés ¹ Köhögés utáni hányás ¹ Öklendezés ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Viszketés Viszkető kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizelet-inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Láz

¹A szűrés napján jelentkezett mellékhatás

²A kezelési fázisban és a szűrés napján is jelentkezett mellékhatás

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (Postafiók 450 H-1372 Budapest Honlap: www.ogyei.gov.hu)

4.9 Túladagolás

Inhalációs túladagolás esetén a fogékony személyek hörgőszűkületet szenvedhetnek. Túlzott köhögés és hörgőszűkület előfordulása esetén béta-2-agonistát kell adni, és szükség esetén oxigént.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Köhögés- és megfázás elleni készítmények, nyákoldók. ATC kód: R05CB16

Hatásmechanizmus

A Bronchitol egy inhalációs hiperozmotikus gyógyszer. Noha a pontos hatásmechanizmus ismeretlen, a belélegzett mannit megváltoztathatja a nyák viscoelasticus tulajdonságait, fokozhatja a periciliaris folyadék réteg hidratációját és a mucociliaris tevékenységen és köpetürítéssel járó köhögésen keresztül hozzájárulhat a retineálódott szekrétumok nyákkal történő fokozott ürítéséhez. A produktív köhögés hozzájárulhat a nyák tisztulásához.

Farmakodinámiás hatások

Egy nyílt elrendezésű, dózis-hatás vizsgálat, a DPM-CF-202 számú vizsgálat kezelni szándékozott (ITT)-populációjában a FEV₁-értékben bekövetkező átlagos (SD) százalékváltozás a 400 mg-os adag esetében 8,75 (SD: 12,4) és a 40 mg-os adag esetében -1,569 (SD: 9,0) volt (p < 0,0001).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két fázis III, 26 hetes, kettős-vak, randomizált, párhuzamos karú, kontrolllos, intervenciós vizsgálatot (DPM-CF-301 és DPM-CF-302) végeztek el, amelyben 324 (DPM-CF-301) és 318 (DPM-CF-302) hatéves és annál idősebb beteget randomizáltak 3:2 arányban naponta kétszer belélegzett 400 mg mannitra vagy kontrollra (50 mg belélegzett mannit naponta kétszer). A 301-es vizsgálatba bevont 389 beteg közül 27 (7%) és a 302-es vizsgálatba bevont 342 közül 14 (4,1%) nem került randomizálásra a pozitív mannitolancia-teszt (MTT) miatt, amely a következő módokon volt meghatározva: (1) a

FEV₁ 20%-osnál nagyobb mértékű csökkenése a kiindulási értékhez képest a középpontnál (4. lépés), vagy (2) a kiindulási értékhez képest 20%-osnál nagyobb mértékű csökkenés a vizsgálat végén, amely nem állt vissza kevesebb mint 20%-ra 15 percen belül, vagy (3) akiknek a FEV₁-értéke több mint 50%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a vizsgálat végén (6. lépés), vagy (4) akiknek az SpO₂-értéke 89% alá esett az eljárás alatt. A két vizsgálatból együttesen a betegek további 4%-ának (n = 27) hiányos MTT-je volt, és nem kerültek randomizálásra.

A DPM-CF-301 vizsgálatban várható átlagos (SD) kiindulási FEV₁-százalék (biztonsági populáció, N = 295) 62,4 (SD:16,45) volt a mannit-csoportban, és 61,4 (SD:16,13) a kontroll-csoportban. Ezek az adatok a DPM-CF-302 (N = 305) vizsgálat esetében a következők: 65,24 (SD:13,90) és 64,35 (SD:15,29). A DPM-CF-301 vizsgálatban a betegpopuláció 64,4 %-a felnőtt volt, míg a DPM-CF-302 vizsgálat esetében ez az adat 49,5% volt. A betegek 55%-a rhDNáz-t kapott a DPM-CF-301 vizsgálatban, míg a DPM-CF-302 vizsgálat esetében ez a szám 75% volt. Az inhalációs antibiotikumot kapó betegek aránya a DPM-CF-301 vizsgálatban 55% volt és a DPM-CF-302 vizsgálatban pedig 56%. Ezekben a vizsgálatokban a hipertóniás sóoldattal történő együttes alkalmazás nem volt engedélyezett.

Az előre megadott elsődleges végpont – azaz a FEV₁-érték (ml) változása a kiindulási értékhez képest a módosított ITT-populációban (mITT) (a DPM-CF-301 vizsgálatban n = 269, a DPM-CF-302 vizsgálatban pedig n = 297), a kontroll-csoporttal összehasonlítva a 26 hetes időszak alatt – az 1. táblázatban szerepel, mellette a FEV₁ várható abszolút és relatív %-os változása is feltüntetésre került.

1. táblázat – A FEV₁ változása a kiindulási értékhez képest a 26 hét alatt a mITT- és a felnőtt populációban

	Becsült hatásméret			
	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	FEV₁	p-érték	FEV₁	p-érték
	(95% CI)		(95% CI)	
	Teljes populáció			
	N=269		N=297	
Abszolút érték ml-ben	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059
Abszolút várható %	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052
Relatív várható %	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033
	Felnőtt populáció			
	N=171		N=144	
Abszolút érték ml-ben	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038
Abszolút várható %	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095
Relatív várható %	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040

A rhDNase-használók esetében a 301-es vizsgálatban a FEV₁ várható %-os változása a kiindulási értékhez képest a kezelés 26 hete alatt 2,83 (95% CI -0,62, 6,27) volt. A nem használók esetében a relatív változás 4,30 (95% CI 0,53, 8,07) volt. A 302-es vizsgálatban a relatív változás (95% CI) az rhDNase-használók esetében 3,21 (-0,61, 7,03) volt, míg a nem használóknál 4,73 (-1,93, 11,40).

A legalább egy, protokoll szerint meghatározott, pulmonalis exacerbációval (PDPE, a meghatározás szerint legalább 4 tünet vagy panasz jelenléte plusz intravénás antibiotikumok használata) rendelkező betegek száma 18,1% volt a mannittal kezelt karban és 28% a kontroll-karon a 301-es vizsgálatban (az

ITT-populációban). A 302-es vizsgálatban a mannittal kezelt karon a betegek 15,2%-ának, illetve a kontroll-karon lévő betegek 19%-ának volt PDPE-je.

A kezelésnek az forszírozott vitálkapacitásra (FVC) gyakorolt becsült hatása (jelentős változás és 95% CI a kiindulási értékhez képest a kezelés 26 hete alatt, mITT-populációban) a 301-es vizsgálatban 108,78 ml (95% CI: 49,21, 168,35), a 302-es vizsgálatban pedig 71,4 ml (95% CI: 10,57, 132,13) volt.

Gyermekek

A a Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát a 18 év alatti gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2. pont).

A DPM-CF-301 és 302 vizsgálatokban a relatív várható FEV₁ %-os értéke a kontroll-karral összehasonlítva a gyermekeknél (6–11 év) 0,44%-kal (95% CI -5,90, 6,77, N = 43), illetőleg 6,1%-kal (95% CI -1,28, 13,54, N = 59) javult 26 hét alatt (p = 0,892 és 0,104).

A serdülőknél (12–17 év) a relatív változás a várható FEV₁ %-os értékében a kontroll-karral összehasonlítva 3,31%-kal (95% CI -2,29, 8,90, N = 55), illetőleg 0,42%-kal (95% CI -5,45, 6,29, N = 94) javult a 26 hét alatt (p = 0,245 és 0,888).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egy 18, egészséges felnőtt férfi önkéntesen végzett vizsgálatban a belélegzett mannit por biohasznosulása az intravénásan beadott mannittal összehasonlítva $0,59\% \pm 0,15$ volt.

A mannit felszívódásának sebessége és mértéke az inhalációs alkalmazás után nagyon hasonló volt a szájon át történő alkalmazás után megfigyeltéhez. A T_{max} az inhalációs alkalmazás után $1,5 \pm 0,5$ óra volt.

Egy 9, cysticus fibrosisos beteggel (6 felnőtt, 3 serdülő) végzett vizsgálatban, amely során 400 mg belélegzett mannitot alkalmaztak egyszeri adagként (1. nap), majd 7 napig (2–7. nap) naponta kétszer, a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttek és serdülők esetében, kivéve azt, hogy a serdülőknél hosszabb volt az átlagos látszólagos terminális felezési idő (1. nap = 7,29 óra, 7. nap = 6,52 óra), mint a felnőtteknél (1. nap = 6,10 óra, 7. nap = 5,42 óra). Általánosan az 1. és a 7. nap AUC-értékei közötti összehasonlítás a farmakokinetikai tulajdonságok időtől való függetlenségét mutatta, linearitást jelezve az ebben a vizsgálatban alkalmazott adag szintjén.

Biotranszformáció

A szisztémásan felszívódó mannit kis százaléka hepatikus metabolizmuson megy keresztül, és glikogénné és szén-dioxidá alakul. A patkányokkal, egerekkel és emberekkel végzett vizsgálatok igazolták, hogy a mannitnak nincsenek mérgező anyagcseretermékei. A belélegzett mannit anyagcsere-útvonalát farmakokinetikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Eloszlás

A tüdődepozíciós vizsgálatok a belélegzett mannit 24,7%-os lerakódását igazolták, megerősítve annak a célszervben történő eloszlását. A nem klinikai toxikológiai vizsgálatok azt jelzik, hogy a tüdőbe belélegzett mannit felszívódik a véráramba, 1 óra után érve el a maximális szérumszintet. A mannit szervezetben való felhalmozódására nincs bizonyíték, ezért a belélegzett mannit eloszlását farmakokinetikai vizsgálatokban nem tanulmányozták.

Elimináció

A vizeletben kiválasztott mannit kumulatív mennyisége a 24 órás összegyűjtési időszak alatt a belélegzett (55%) és szájon át adott (54%) mannit esetén hasonló volt. Intravénás alkalmazás esetén a mannit glomeruláris filtráció útján, nagyoobrészt változatlanul eliminálódik, és az adag 87%-a 24 órán belül kiválasztódik a vizeletbe. Az átlagos terminális felezési idő a felnőtteknél körülbelül 4-5 óra volt a szérumból és körülbelül 3,66 óra a vizeletből.

Gyermekek

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát 6–18 év közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A 12–17 év közötti serdülőkkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott adatok azt jelzik, hogy a belélegzett mannit farmakokinetikai paraméterei hasonlóak a felnőtt populációéhoz. A 12 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincsenek adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hím patkányoknál a belélegzett mannit 13 hetes adagolása után a keringő lymphocyták emelkedett számát és mandibularis nyirokcsomó plasmacytosis figyeltek meg a maximális adagnál 9,3-szor nagyobb adagoknál. Az emelkedett lymphocytaszám a korábbi kontrollértékeken belül volt, nem növekedett, és lényegében a vizsgálat élő fázisának végére és a kezelés megszakítását követően megszűnt. Ezt a hatást egyetlen más fajnál sem figyelték meg, és nem járt klinikai tünetekkel.

A kutyáknál a köhögés fokozott előfordulását figyelték meg az adag beadása alatt és közvetlenül utána is, a kis és nagy adagú belélegzett mannit alkalmazása esetén. A maximális terápiás adagnál több mint 13-szor nagyobb adagra nem fordult elő a kezeléssel kapcsolatos mellékhatás.

Amikor a mannitot szabványos genotoxikológiai vizsgálatorozatnak vetették alá, nem azonosítottak mutagén vagy genotoxikus hatást.

A mannit egy izolált szarvasmarhaszem-vizsgálatban, illetve amikor nyulak szemébe csepegtették be, nem bizonyult irritáló hatásúnak.

Nem figyeltek meg karcinogenitásra utaló bizonyítékot, amikor 2 évig ételben adtak be mannitot ($\leq 5\%$) egereknek és patkányoknak. Az állatokon nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat belélegzett mannittal.

Nem végeztek reprodukció- és fejlődéstudósági vizsgálatokat belélegzett mannittal. A más módokon alkalmazott mannittal végzett vizsgálatok azonban nem mutattak ki a magzati túlélésre gyakorolt hatást egereknél, patkányoknál és hörcsögöknél, illetve az embrió és a magzat fejlődésére gyakorolt hatást patkányoknál és nyulaknál.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat belélegzett mannittal. A szájon át adható mannittal végzett vizsgálatok viszont nem mutattak ki teratogén hatásokat egereknél vagy patkányoknál, egészen 1,6 g/kg-os adagoknál, vagy hörcsögöknél 1,2 g/kg-os adagoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nincsen.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Első használata után 1 héttel dobja el az inhalátort és annak kupakját.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében mindig eredeti buboréksomagolásban kell tárolni. A kapszulákat közvetlenül használat előtt kell kivenni abból.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/poliamid/PVC/alumínium buboréksomagolás. 10 vagy 280 kapszulát tartalmazó doboz az első adaghoz, illetőleg a kezelés alkalmazásához.

Az első adag doboza 1 buboréksomagolást tartalmaz (10 kapszulával) és egy inhalátor készüléket.

A 2 hetes doboz 28 buboréksomagolást tartalmaz (egyenként 10 kapszulával) és két inhalátor készüléket.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások. A gyógyszerek megsemmisítésére vonatkozó általános szabályokat kell alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pharmaxis Europe Limited
108 Q House,
Furze Road,
Sandyford,
Dublin 18, D18AY29
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/760/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 13.

Az utolsó felülvizsgálat dátuma: 2017. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

23.01.2019

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.