

**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

#### Annustamine

##### *Algannuse toime hindamine*

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

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<sub>2</sub>) ja ravida ägedat bronhospasmi (vt lõigud 4.4 ja 4.8), sealhulgas kasutada elustamisvahendeid.

Pärast lähtetaseme FEV<sub>1</sub> ja SpO<sub>2</sub> (vere hapnikuga küllastatuse) mõõtmist ja 5–15 minutit enne algannuse manustamist tuleb patsiendile ettevalmistavalt manustada bronhodilataatorit. Kõik FEV<sub>1</sub> ja SpO<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> ja SpO<sub>2</sub> lähtetase.
2. etapp: patsient inhaleerib 40 mg (üks 40 mg kapsel) ja seejärel jälgitakse tema SpO<sub>2</sub>-väärtust.
3. etapp: patsient inhaleerib 80 mg (kaks 40 mg kapslit) ja seejärel jälgitakse tema SpO<sub>2</sub>-väärtust.
4. etapp: patsient inhaleerib 120 mg (kolm 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV<sub>1</sub>- ja jälgitakse SpO<sub>2</sub>-väärtust.

5. etapp: patsient inhaleerib 160 mg (neli 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV<sub>1</sub>- ja jälgitakse SpO<sub>2</sub>-väärtust.

6. etapp: 15 minutit pärast algannuse manustamist mõõdetakse patsiendi FEV<sub>1</sub>-väärtust.

Astmaga patsientidel võib pärast algannuse toime hindamist tekkida mööduv kerge bronhospasm, mille tõttu tuleb kõiki patsiente jälgida nii kaua, kuni nende FEV<sub>1</sub>-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 ametlikult 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.  
Bronhhide 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 bronhhide ülireageerivust inhaleeritava mannitooli suhtes. Kui patsient ei suuda spiromeetrilist 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). Bronhhide 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:

- SpO<sub>2</sub> vähenemine  $\geq 10\%$  võrreldes lähtetasemega mis tahes hindamispunktis;
- FEV<sub>1</sub> vähenemine  $\geq 20\%$  võrreldes lähtetasemega 240 mg kumulatiivse annuse juures;
- FEV<sub>1</sub> vähenemine 20...<50% (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus ja kui see ei naase 15 minuti vältel < 20%-ni;
- FEV<sub>1</sub> vähenemine  $\geq 50\%$  (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus.

Kui kahtlustatakse ülireageerivusreaktsiooni, siis tuleb Bronchitoli kasutamine katkestada.

Kõiki patsiente tuleb jälgida kuni nende FEV<sub>1</sub> on pöördunud tagasi lähtetasemele.

#### 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

Bronchitoli ohutust ja efektiivsust astmaga patsientidel ei ole ametlikult 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  $\geq 240$  ml 24 tunni vältel;
- korduv verejooks  $\geq 100$  ml ööpäevas mitu päeva.

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

#### Köha

Kliinilistes uuringutes on Bronchitoli kasutamisel sageli esinenud köha (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb õpetada Bronchitoliga 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 FEV<sub>1</sub> on alla 30% ennustatavast väärtusest (vt lõik 5.1). Sellistel patsientidel ei ole Bronchitoli kasutamine soovitatav.

#### Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektasiad

Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektasiatega patsientidel ei ole Bronchitoli efektiivsus ja ohutus tõestatud. Selle tõttu ei ole ravi Bronchitoliga 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.

Hüpertoonilise soolalahuse ja Bronchitoli samaaegse kasutamise kohta puuduvad andmed, kuna see ei kuulunud 3. faasi uuringute hulka.

### **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 Bronchitoli 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

Bronchitoli ohutusprofiili on hinnatud kliinilistes uuringutes üle 1200 patsiendiga (vt tabel 1).

### Algannuse toime hindamine

Kõige sagedam kõrvaltoime, mida on täheldatud Bronchitoli algannuse toime hindamise ajal, on köha (2,9% 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 8,3% patsientidest ja kontrollrühmas 4,0% patsientidest. Sageli esines ka sellist köha, mille tõttu tuli ravi katkestada; seda esines Bronchitoli rühmas 4,0% patsientidest.

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamisega seotud kõrvaltoime on hemoptüüs. Patsientide osakaal, kellel uuringutes 301, 302 ja 303 esines hemoptüüs, oli Bronchitoli rühmades vastavalt 7,3%, 3,3% ja 3,4% ning kontrollrühmades 3,4%, 0% ja 5,6%. Patsientide osakaal, kes kogesid hemoptüüsi (sealhulgas tsüstilise fibroosi ägenemise korral tuvastatud hemoptüüs), oli mannitooli rühmades 7,0% ja kontrollrühmades 7,7% (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete tabel

. Bronchitoli ohutusprofiil põhineb 3. faasi kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetel (sh lähteannuse hindamisest saadud andmetel).

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.

1. tabel: Kõrvaltoimete sagedus Bronchitoli 3. faasi uuringutes (lähteannuse hindamine ja/või ravifaas)		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Bakteriaalse haiguse kandlus, bronhiit, bronhopneumoonia, kopsuinfektsioon, kandidastomatiit, farüngiit, stafülokokkinfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Isutus, tsüstilise fibroosiga seotud diabeet, dehüdratsioon <sup>1</sup>
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Uinumisraskused, morbiidsed mõtted
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha, hemoptüüs, kurguvalu, vilistav hingamine
	Aeg-ajalt	Produktiivne köha, kurguärritus, astma, bronhospasm, forsseeritud ekspiratoorse mahu vähenemine, ninavoolus, düspnoe, düsfoonia, hüperventilatsioon, hingamisteede obstruktiivne häire, hingamisteede ummistumine, röga värvuse muutus, hüpoksia
Seedetrakti häired	Sage	Kõhimisjärgne oksendamine, oksendamine

	Aeg-ajalt	Iiveldus, kõhulahtisus, röhitsemine, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, glossodüünia, oksendamisrefleksi vallandumine, stomatiit, ülakõhuvalu, aftoosne stomatiit, neelamisvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Akne, külm higi, kihelus, lööve, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rindkere lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, seljavalu, liigesejäikus, lihaste ja luustiku valu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Seisundi halvenemine, ebamugavustunne rindkeres
	Aeg-ajalt	Palavik, gripitaoline haigus, väsimus, songavalu, halb enesetunne, rindkerevalu
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, bakterid või röga mikroosente test positiivne

Kõrvaltoimed, mis leidsid aset-ainult-lähteannuse hindamisel (MTT), on dehüdratsioon, väiksem forsseeritud ekspiratoorne mahtuvus (FEV), hüpoksia, diarröa, ülakõhu valud, aftoosne stomatiit, odünofaagia, valud rindkeres ja vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uuringus 301 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 27 (7,1%) patsiendil 378st, uuringus 302 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 18 (5,3%) patsiendil 341st ja uuringus 303 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 25 (5,1%) patsiendil 486st oli positiivne MTT. Uuringus 301 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed mannitooli taluvuse testi ajal kõha 20 patsiendil (5,3%), vilistav hingamine / bronhospasm 7 patsiendil (1,9%) ja ebamugavustunne rindkeres 6 patsiendil (1,6%). Uuringus 302 oli kõige sagedam mannitooli taluvuse testi ajal täheldatud kõrvaltoime kõha 7 patsiendil (2,1%) ja uuringus 303 oli kõige sagedam mannitooli taluvuse testi ajal täheldatud kõrvaltoime samuti kõha 8 patsiendil (1,6%).

#### 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 kõha (4,8% patsientidest).

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

#### Terapeutiline annustamiskeem (6...17 eluaastat)

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

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamise seotud kõrvaltoime on hemoptüüs.

2. tabel: Kõrvaltoimete sagedus Bronchitoli 3. faasi uuringutes (lähteannuse hindamine ja/või ravifaas) – lapsed (6- kuni 17-aastased).		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Uinumisraskused
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Kõrva ja labürindi kahjustuse	Aeg-ajalt	Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Kõha, seisundi halvenemine, hemoptüüs, neelu- ja kurguvalu, ebamugavustunne rindkeres,

		vilistav hingamine, astma produktiivne köha
	Aeg-ajalt	Bronhiit, bronhopneumoonia, düsfoonia, hüperventilatsioon, röga värvuse muutus, kurguärritus, farüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhospasm, düspnoe, rindkerevalu
Seedetrakti häired	Sage	Oksendamine, köhimisjärgne oksendamine
	Aeg-ajalt	Iiveldus, neelamisvalu, oksendamisrefleksi vallandumine
Naha ja nahaaluskoe kahjustuse	Aeg-ajalt	Kihelus, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rindkere lihaste ja luustiku valu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Palavik
Uuringud	Sage	Bakterite esinemine rögas

Kõrvaltoimed, mis on aset leidnud vaid-lähteannuse hindamisel (MTT), on bronhospasm, valu rindkeres, odünofaagia ja oksendamine.

#### 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](http://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 beeta<sub>2</sub>-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 FEV<sub>1</sub> 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 kolm 26-nädalast topeltblindat, randomiseeritud, paralleelrühmades, kontrollitud III faasi uuringut (DPM-CF-301, DPM-CF-302 ja DPM-CF-303), 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). Kolmandas uuringus (DPM-CF-303) randomiseeriti 423 täiskasvanud



patsienti suhtes 1 : 1 saama kas inhaleeritavat mannitooli annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või kontrollravimit. Uuringus 301 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 27 (7,1%) patsiendil 378st, uuringus 302 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 18 (5,3%) patsiendil 341st ja uuringus 303 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 25 patsiendil 486st (5,1%) oli positiivne MTT, mis oli määratletud kas 1) FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> vähenemine > 50% võrreldes lähtetasemega testi lõpus (6. etapp) või 4) SpO<sub>2</sub> vähenemine < 89%-ni testi ajal. Veel oli kolme uuringu peale kokku 2,8% patsiente (n = 34), kellel mannitooli taluvuse testi ei olnud täielikult läbi viidud ja keda seetõttu ei randomiseeritud.

Uuringu alguses oli keskmine (SD) FEV<sub>1</sub> % 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-303 (n = 423) oli eeldatav FEV<sub>1</sub> lähtetaseme % 63,17% (SD: 15,15%) ja 62,98% (SD: 13,65%). Uuringus DPM-CF-301 olid 64,4% patsientidest täiskasvanud ja uuringus DPM-CF-302 49,5%. Uuring DPM-CF-303 vii8di läbi ainult täiskasvanud patsientidega. Uuringus DPM-CF-301 sai 55% patsientidest ravi rhDNAasiga ja uuringus DPM-CF-302 75% ning uuringus DPM-CF-303 67,6%. Inhaleeritavaid antibiootikume sai uuringus DPM-CF-301 55% patsientidest, uuringus DPM-CF-302 56% ja uuringus DPM-CF-303 52%. Kummiski uuringus ei olnud hüpertoonilise soolalahuse samaaegne manustamine lubatud.

Tabelis 3 on esitatud uuringu esmase tulemusnäitaja FEV<sub>1</sub> muutus (ml) võrreldes uuringu alguses esinenud väärtusega modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis (mITT) uuringutes DPM-CF-301, DPM-CF-302 ja DPM-CF-303 (vastavalt n = 269, n = 297 ja n = 423) võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase raviperioodi lõpus nii absoluutväärtusena kui ka suhtelise protsentuaalse muutusena lähteväärtusest.

Tabel 3. FEV<sub>1</sub> muutus võrreldes lähtetasemega 26-nädalase raviperioodi lõpus kõigi patsientide ja täiskasvanud patsientide populatsioonis (mITT)

	<b>Raviefekti suuruse hinnang</b>					
	<b>DPM-CF-301</b>		<b>DPM-CF-302</b>		<b>DPM-CF-302</b>	
	<b>FEV<sub>1</sub></b>	<b>p</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b>	<b>p</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b>	<b>p</b>
	<b>(95% usaldusvahemik)</b>		<b>(95% usaldusvahemik)</b>		<b>(95% usaldusvahemik)</b>	
	<b>Üldpopulatsioon</b>					
	<b>n = 269</b>		<b>n = 297</b>		<b>n = 423</b>	
<b>Absoluutne muutus (ml)</b>	<b>94,5</b> (46,2; 142,7)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>54,1</b> (-1,97; 110,3)	<b>0,059</b>	<b>54</b> (8; 100)	<b>0,020</b>
<b>Eeldatav absoluutne muutus (%)</b>	<b>2,4</b> (0,9; 3,9)	<b>0,001</b>	<b>1,9</b> (-0,02; 3,8)	<b>0,052</b>	<b>1,2</b> (0,07; 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Eeldatav suhteline muutus (%)</b>	<b>3,5</b> (1,0; 6,1)	<b>0,007</b>	<b>3,6</b> (0,3; 6,9)	<b>0,033</b>	<b>2,3</b> (0,3; 4,2)	<b>0,024</b>
	<b>Täiskasvanute populatsioon</b>					
	<b>n = 171</b>		<b>n = 144</b>		<b>n = 423</b>	
<b>Absoluutne muutus (ml)</b>	<b>108,5</b> (47,6; 169,4)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>85,9</b> (4,6; 167,3)	<b>0,038</b>	<b>54</b> (8; 100)	<b>0,020</b>
<b>Eeldatav absoluutne</b>	<b>2,7</b> (0,9; 4,5)	<b>0,004</b>	<b>2,3</b> (-0,4; 5,1)	<b>0,095</b>	<b>1,2</b> (0,07; 2,4)	<b>0,037</b>

<b>muutus (%)</b>						
<b>Eeldatav suhteline muutus (%)</b>	<b>4,3</b> (1,1; 7,5)	<b>0,008</b>	<b>5,0</b> (0,2; 9,8)	<b>0,040</b>	<b>2,3</b> (0,3; 4,2)	<b>0,024</b>

Märkus: 3 uuringu analüüsimetodites olid teatud erinevused. Uuringus DPM-CF-303 teostati puuduvate andmete mõju arvestamine edasi kantud lähtetaseme tähelduse (BOCF) lähenemist kasutades, samas kui DPM-CF-301 ja DPM-CF-302 puhul mõju arvestamist ei teostatud.

Bronchitoli raviefekt esimese sekundi ekspiratoorsele mahule FEV<sub>1</sub> oli väiksem kui sellel patsientidel alarühmal, kes sai samaaegset rhDNAasi. rhDNAasi kasutajatel uuringus 301 oli FEV<sub>1</sub> 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). Uuringus 303 oli suhteline muutus (95% usaldusvahemik) rhDNAasi kasutajatel ning mittekasutajatel vastavalt 1,30 (-0,91; 3,51) ja 4,45 (0,52; 8,38).

Uuring 303 ei näidanud Bronchitoli paremat raviefekti FEV<sub>1</sub>-le naissoost patsientidel, kelle puhul tsüstiline fibroos võib avalduda raskemalt kui meestel põhjustel, mida ei ole täielikult mõistetud. Naistel oli FEV<sub>1</sub> korrigeeritud keskmine muutus Bronchitoli puhul 27 ml ja kontrollrühma puhul 44 ml, mis viitab Bronchitoli võrreldes kopsufunktsiooni potentsiaalselt madalamale kasule võrreldes kontrollrühmaga, kuigi erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p = 0,480).

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. Uuringus 303 täheldati uuringuprotokollis defineeritud pulmonaalset ägenemist 13,4%-l patsientidest mannitoolirühmas ja 13,6%-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, 71,4 ml (95% usaldusvahemik: 10,57; 132,13) uuringus 302 ja 40 ml (95% usaldusvahemik: -12; 92) uuringus 303.

### 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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<sub>max</sub> 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 süsteemsel 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 akumulereerub organismis, seetõttu ei uuritud farmakokineetilistes uuringutes ka inhaleeritava mannitooli jaotumist organismis.

### Eritumine

24-tunnise kogumisperioodi vältel uriiniga eritunud mannitooli kogus oli sarnane inhaleeritud (555) ja suu kaudu manustamisel (54%). Intravenoosel 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 kõha 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 blisterist 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 karpis 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 Europe Limited  
108 Q House,  
Furze Road,  
Sandyford,  
Dublin 18, D18AY29,  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**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**

25.02.2019

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>