

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БРОНХИТОЛ-ФАРМАКСИС

Регистрационный номер: ЛП-003852 от 21.09.2016

Торговое название препарата:

Бронхитол-Фармаксис

Группировочное наименование:

Маннитол

Лекарственная форма:

Порошок для ингаляций дозированный

Состав

Состав на одну твердую желатиновую капсулу:

Действующее вещество: Маннитол – 40 мг;

Вспомогательные веществ (состав оболочки капсулы): корпус капсулы – желатин 100 %, крышечка капсулы – желатин 100%.

Состав чернил черных: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, аммиака раствор концентрированный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (E172).

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 3. Корпус и крышечка – прозрачные и почти бесцветные. Имеются надписи чернилами черного цвета: на корпусе – “40 mg”, на крышечке – “PXS”.

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: отхаркивающее муколитическое средство

Код АТХ: R05CB16

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Высушенный распылением маннитол вводится с помощью особого устройства для ингаляции. Ингаляция маннитола предназначена для улучшения легочной гигиены путем

коррекции нарушения мукоцилиарного клиренса, характерного для муковисцидоза. Хотя точный механизм действия неизвестен, предполагается, что при ингаляционном введении маннитола изменяются вязкоупругие свойства мокроты, повышается гидратация околоресничного слоя жидкости и увеличивается мукоцилиарный и кашлевой клиренс.

Фармакокинетика

Всасывание:

В исследовании 18 здоровых взрослых мужчин-добровольцев с использованием ингалятора Aridol, абсолютная биодоступность маннитола при ингаляционном введении по сравнению с внутривенным введением составила $0,59 \pm 0,15$.

Скорость и степень всасывания маннитола после ингаляционного введения была очень близка к скорости и степени всасывания после перорального приема. T_{max} после ингаляционного введения составило $1,5 \pm 0,5$ часов.

В исследовании 9 больных муковисцидозом (6 взрослых, 3 подростка) с ингаляционным введением 400 мг маннитола в виде однократной дозы (1-й день), а затем 2 раза в день в течение 7 дней (2–7-й дни), фармакокинетические параметры были одинаковыми для взрослых и подростков, за исключением более длительного среднего кажущегося конечного периода полувыведения у подростков (1-й день = 7,29 ч, 7-й день: = 6,52 ч) по сравнению с взрослыми (1-й день = 6,10 ч, 7-й день: = 5,42 ч). В целом, сравнение AUC между 1-м днем и 7-м днем продемонстрировало независимость фармакокинетики от времени, показывая линейность на уровне вводимой в этом исследовании дозы.

Метаболизм:

Маннитол метаболизируется после перорального введения (микрофлорой кишечника), однако после внутривенного введения какого-либо значительного метаболизма не наблюдается. Небольшой процент системно всасывающегося маннитола подвергается метаболизму в печени с образованием гликогена и углекислого газа. Исследования, проведенные на крысах, мышах и людях, показали, что маннитол не имеет токсичных метаболитов. Метаболический путь ингаляционного маннитола в ходе фармакокинетических исследований не изучался.

Распределение:

Исследования оседания в легких продемонстрировали 24,7 % оседания ингаляционного маннитола, что подтверждает его распределение в органе-мишени. Доклинические токсикологические исследования показывают, что попадающий в легкие маннитол всасывается в кровь; при этом максимальная концентрация в сыворотке достигается в течение 1 часа. В фармакокинетических исследованиях маннитола у 18 здоровых взрослых, после внутривенного введения дозы 500 мг объем распределения составлял

34,3 ± 13,8 л. Доказательств того, что маннитол накапливается в организме, не имеется, поэтому распределение ингаляционного маннитола в фармакокинетических исследованиях не изучалось.

Выведение:

Совокупный объем маннитола, попавшего в мочу за период 24 ч, был близок к объему, попавшему в мочу после ингаляции (55 %) и перорального применения (54 %) маннитола. При внутривенном введении маннитол выводится в практически неизменном виде путем клубочковой фильтрации. 87 % дозы выводится с мочой в течение 24 часов. Средний конечный период полувыведения у взрослых из сыворотки составил около 4-5 часов, из мочи – около 3,6 часов.

Показания к применению

Бронхитол-Фармаксис показан для лечения муковисцидоза (МВ) у детей в возрасте старше 6 лет и взрослых в дополнение к применению дорназы альфа, а также у пациентов, не переносящих или не реагирующих на дорназу альфа.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к маннитолу.

Бронхиальная гиперреактивность к ингаляционному маннитолу.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения препаратом Бронхитол-Фармаксис все пациенты должны пройти оценку на бронхиальную гиперреактивность к ингаляционному маннитолу при получении начальной дозы (см. Противопоказания). Пациенты, которым противопоказана спирометрия и которые по этой причине не могут пройти оценку при приеме начальной дозы, не должны получать Бронхитол-Фармаксис.

Оценка при приеме начальной дозы:

Пациент должен принимать начальную дозу препарата Бронхитол-Фармаксис (400 мг) под надзором и контролем опытного врача или другого медицинского работника, прошедшего соответствующую подготовку и имеющего оборудование для контроля насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂), проведения спирометрии и снятия острого бронхоспазма.

Пациент должен предварительно получить бронхолитический препарат за 5–15 минут до приема начальной дозы (но после измерения исходных объема форсированного выдоха за

первую секунду (ОФВ1) и SpO2). Все измерения ОФВ1 и контроль SpO2 проводятся через 60 секунд после вдыхания дозы.

Оценка при приеме начальной дозы проводится поэтапно:

Этап 1: проводится измерение исходных ОФВ1 и SpO2 пациента до приема начальной дозы.

Этап 2: пациент вдыхает 40 мг (1 капсулу 40 мг), после чего проводится контроль SpO2.

Этап 3: пациент вдыхает 80 мг (2 капсулы 40 мг), после чего проводится контроль SpO2.

Этап 4: пациент вдыхает 120 мг (3 капсулы 40 мг), после чего проводится измерение ОФВ1 и контроль SpO2.

Этап 5: пациент вдыхает 160 мг (4 капсулы по 40 мг), после чего проводится измерение ОФВ1 и контроль SpO2.

Этап 6: проводится измерение ОФВ1 пациента через 15 минут после приема начальной дозы.

В течение оценки при приеме начальной дозы важно обучить пациента правильной технике использования ингалятора.

Каждая капсула вставляется в устройство отдельно. Содержимое капсулы вдыхается с помощью ингалятора за один или два вдоха. После вдыхания пустая капсула выбрасывается, после чего в ингалятор вставляется следующая капсула.

Пациент, у которого определена гиперреактивность на маннитол, не должен получать терапевтических доз при любом из следующих условий:

- ≥ 10 % процентное падение SpO2 в любой точке во время проведения оценки;
- падение ОФВ1 ≥ 20 % при суммарной дозе 240 мг;
- падение ОФВ1 ≥ 20 % (по сравнению с исходным уровнем) в конце оценки и отсутствие восстановления до <20 % от исходного уровня в течение 15 минут.

Режим терапевтической дозы:

Режим терапевтической дозы не следует назначать до проведения оценки при приеме начальной дозы.

Рекомендуемая дозировка препарата Бронхитол-Фармаксис составляет 400 мг 2 раза в день.

Для этого требуется вдыхание содержимого 10 капсул 40 мг с помощью ингалятора 2 раза в день. Каждая капсула обеспечивает дозу около 32 мг. Дозы должны приниматься утром и вечером за 2–3 часа до сна.

Ингалятор необходимо заменять после 1 недели использования. Если ингалятор требует очистки, убедитесь, что в нем отсутствуют капсулы, затем промойте в теплой воде и перед следующим применением дайте полностью высохнуть на воздухе.

За 5–15 минут до приема препарата Бронхитол-Фармаксис пациент должен получить бронхолитический препарат. Рекомендуемый порядок действий: бронхолитический препарат, Бронхитол-Фармаксис, физиотерапия / упражнения, затем дорназа -альфа (если применяется).

Побочное действие

В исследовании DPM-CF-301 участники группы, получавшей маннитол, принимали исследуемый препарат от 1 до 218 дней при средней продолжительности воздействия (СП) 135,5 (70,09) дней. Продолжительность воздействия в подростковой и детской подгруппах составила 145,7 (64,58) и 136,2 (69,24) дней соответственно.

В общей сложности было зарегистрировано 822 нежелательных явления (НЯ) у 154 (87,0 %) пациентов в группе, получавшей маннитол, и 541 НЯ у 109 (92,4 %) пациентов в контрольной группе. О связанных с лечением НЯ сообщили 72 (40,7 %) участника в группе, получавшей маннитол, и 26 (22,0 %) участников в контрольной группе. Кровохарканье, кашель, боль в фаринголарингеальной области, зубная боль, рвота и диарея чаще отмечались в группе, получавшей маннитол.

В исследовании DPM-CF-301, 28 (15,8 %) участников в группе, получавшей маннитол, и 10 (8,5 %) участников в контрольной группе вышли из исследования в связи с НЯ. Наиболее часто отмечаемые НЯ, приведшие к прекращению участия: кашель, ухудшение состояния и кровохарканье.

Табл. 1: Наиболее часто отмеченные вызванные лечением нежелательные явления по терминам предпочтительного употребления Медицинского словаря регулирующей деятельности (MedDRA) $\geq 2,0$ % в любой основной группе в период слепого исследования

Термин предпочтительного употребления	Маннитол [N=177] n (%)	Контрольный препарат [N=118] n (%)
Ухудшение состояния	57 (32,2)	42 (35,6)
Кашель	45 (25,4)	24 (20,3)

Головная боль	38 (21,5)	28 (23,7)
Инфицированная мокрота	33 (18,6)	22 (18,6)
Назофарингит	25 (14,1)	17 (14,4)
Инфекции нижних дыхательных путей	15 (8,5)	20 (16,9)
Кровохарканье	21 (11,9)	10 (8,5)
Боль в фаринголарингеальной области	24 (13,6)	5 (4,2)
Инфекции верхних дыхательных путей	14 (7,9)	8 (6,8)
Боль в верхней части живота	12 (6,8)	7 (5,9)
Артралгия	12 (6,8)	7 (5,9)
Влажный кашель	12 (6,8)	7 (5,9)
Рвота	13 (7,3)	4 (3,4)
Боль в спине	7 (4,0)	7 (5,9)
Боль в животе	6 (3,4)	8 (6,8)
Зубная боль	9 (5,1)	3 (2,5)
Запор	6 (3,4)	5 (4,2)
Диарея	9 (5,1)	1 (0,8)
Повышение температуры	7 (4,0)	2 (1,7)
Положительная проба на грибок в мокроте	6 (3,4)	3 (2,5)
Ушная боль	5 (2,8)	4 (3,4)
Тошнота	4 (2,3)	5 (4,2)
Ощущение дискомфорта в области грудной клетки	6 (3,4)	2 (1,7)
Тонзиллит	6 (3,4)	2 (1,7)
Повышенная утомляемость	5 (2,8)	3 (2,5)
Заложенность носа	4 (2,3)	4 (3,4)
Хрипы	4 (2,3)	4 (3,4)
Носовое кровотечение	5 (2,8)	2 (1,7)
Мышечно-скелетная боль в области груди	5 (2,8)	2 (1,7)
Сыпь	4 (2,3)	3 (2,5)
Вирусные инфекции	3 (1,7)	3 (2,5)
Плохое самочувствие	3 (1,7)	3 (2,5)
Кандидоз полости рта	4 (2,3)	2 (1,7)
Боль в конечностях	4 (2,3)	2 (1,7)
Ринорея	4 (2,3)	2 (1,7)
Астма	2 (1,1)	3 (2,5)
Гриппоподобное состояние	4 (2,3)	1 (0,8)

Бессонница	4 (2,3)	1 (0,8)
Мышечно-скелетная боль	4 (2,3)	1 (0,8)
Головная боль в области придаточных пазух носа	4 (2,3)	1 (0,8)
Боль в груди	1 (0,6)	3 (2,5)
Ощущение дискомфорта в желудке	1 (0,6)	3 (2,5)
Вирусные инфекции верхних дыхательных путей	0 (0,0)	4 (3,4)
Аллергический ринит	0 (0,0)	3 (2,5)

Оценка при приеме начальной дозы:

Наиболее часто наблюдаемой в ходе оценки при приеме начальной дозы побочной реакцией, связанной с приемом препарата Бронхитол-Фармаксис, является кашель. Клинически наиболее важной побочной реакцией в ходе оценки при приеме начальной дозы, связанной с приемом препарата Бронхитол-Фармаксис, является бронхоспазм.

В таблице 2 указаны только побочные реакции, по которым может быть обоснованно установлена причинная связь с медикаментозным лечением лекарственным препаратом.

Частота возникновения приведена на основании наблюдений в день скрининга до начала ключевого сравнительного клинического исследования, изучающего влияние препарата Бронхитол-Фармаксис в качестве дополнения к текущей терапии у больных муковисцидозом.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$); не известно (оценка на основании имеющихся данных невозможна). В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Табл. 2: Частота возникновения побочных реакций при приеме препарата Бронхитол-Фармаксис в день скрининга

Классификация нежелательных реакций (явлений)	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Обезвоживание
Нарушения со стороны дыхательной системы		Кашель	Бронхоспазм

Нарушения со стороны пищеварительной системы			Боль в верхней части живота, Рвота, Рвота вслед за приступом сильного кашля
Лабораторные показатели			Повышение уровня щелочных фосфатов в крови.

Режим терапевтической дозы:

Ожидается, что у большинства пациентов, принимающих Бронхитол-Фармаксис, могут возникнуть побочные реакции. Наиболее часто наблюдаемой побочной реакцией, связанной с приемом препарата Бронхитол-Фармаксис, является кашель. Клинически наиболее важной побочной реакцией, связанной с приемом препарата Бронхитол-Фармаксис, является кровохаркание.

В таблице 3 указаны только побочные реакции, по которым может быть обоснованно установлена причинная связь с медикаментозным лечением лекарственным препаратом. Частота возникновения приведена на основании наблюдений в течение ключевого сравнительного клинического исследования, изучающего влияние препарата Бронхитол-Фармаксис в качестве дополнения к текущей терапии у больных муковисцидозом.

Частота возникновения определена так же, как описано в табл. 2.

Табл. 3: Частота побочных реакций при приеме препарата Бронхитол-Фармаксис во время основной фазы

Классификация нежелательных реакций (явлений)	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекционные и паразитарные заболевания			Кандидоз полости рта* Стафилококковая инфекция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Головокружение
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия			Ушная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Кровохарканье Бронхоспазм Хрипы* Астма* Ухудшение состояния Боль в фаринголарингеальной области Влажный кашель	Положительная проба на грибок в мокроте Синдром заболочивания дыхательных путей Раздражение горла* Ринорея

		Ощущение дискомфорта в области грудной клетки Инфицированная мокрота*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Рвота После кашлевая рвота	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Глоссалгия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Акне Зуд Сыпь Холодный пот
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Артралгия Скованность в суставе Мышечно-скелетная боль в области груди
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Недержание мочи
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Боль в области грыжевого мешка Акне

*Частота побочной реакции ниже, чем в контрольной группе.

Кровохарканье:

В связи с кровохарканьем 5 участников исследования в группе маннитола вышли из исследования (ни один из участников исследования в контрольной группе не прекратил участия по этой причине). Кровохарканье было более распространено в качестве серьезного НЯ в группе маннитола (6 (3,4 %) участников исследования по сравнению с 2 (1,7 %) в контрольной группе). Тем не менее, доля пациентов, которые сообщили о кровохарканье как НЯ или о кровохарканье при обострении, составила 15,8 % в группе маннитола и 15,3 % в контрольной группе.

Кашель:

Кашель является чрезвычайно распространенным НЯ. Хотя влажный кашель указывался в качестве распространенного НЯ, он является полезным при очищении от мокроты.

Передозировка

Случаев передозировки в клинических исследованиях не наблюдалось. У восприимчивых пациентов при передозировке может возникнуть бронхоспазм. При возникновении чрезмерного кашля и бронхоспазма следует применить агонист β_2 и, при необходимости, кислород.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Бронхитол-Фармаксис эффективно и безопасно применялся в клинических исследованиях в сочетании со стандартными препаратами для лечения муковисцидоза, такими как муколитики, антибиотики, бронхолитики, ферменты поджелудочной железы, витамины, ингаляционные и системные кортикостероиды и анальгетики. Однако официальные исследования взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводились.

Особые указания

Астма:

Пациентов с астмой необходимо тщательно контролировать на отсутствие ухудшения признаков и симптомов астмы после приема начальной дозы препарата Бронхитол-Фармаксис. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать об ухудшении признаков и симптомом астмы своему лечащему врачу.

Гиперчувствительность к маннитолу:

Пациентов необходимо контролировать на отсутствие бронхиальной гиперреактивности к ингаляционному маннитолу при оценке во время приема начальной дозы до начала приема препарата Бронхитол-Фармаксис в терапевтических дозах. Если пациент проявляет гиперреактивность, назначать Бронхитол-Фармаксис в терапевтических дозах не следует. При контроле бронхиальной гиперреактивности применяются обычные меры предосторожности.

Бронхитол-Фармаксис может вызвать требующий лечения бронхоспазм даже у пациентов, не показавших гиперреактивность на начальную дозу ингаляционного маннитола.

Нарушение функции легких:

Безопасность и эффективность еще не была продемонстрирована у пациентов с ОФВ1 менее 30 % от должного.

Нарушение функции почек / печени:

Официальные исследования препарата Бронхитол-Фармаксис у пациентов с нарушением функции почек / печени не проводились. Конкретные рекомендации по поводу доз для этих групп пациентов отсутствуют.

Кровохарканье:

Состояние пациентов со значительными эпизодами кровохарканья в анамнезе (> 60 мл) должно тщательно контролироваться. Официальные исследования препарата Бронхитол-Фармаксис у пациентов с эпизодами кровохарканья в течение предыдущих 6 месяцев не проводились. Обратитесь к разделу «Побочное действие».

Воздействие на фертильность:

Исследование влияния ингаляционного маннитола на фертильность не проводилось.

Прием у детей

Бронхитол-Фармаксис не рекомендуется применять у детей младше 6 лет из-за недостаточных данных о безопасности и эффективности.

Прием у лиц пожилого возраста:

В исследованиях фазы II и III средний возраст пациентов составлял около 20 лет. Возраст самого старшего пациента в исследовании фазы II составлял 56 лет. Конкретных рекомендаций по поводу доз для использования у лиц пожилого возраста не имеется.

Канцерогенность:

Доказательств канцерогенности при исследовании мышей и крыс в течение 2 лет с введением маннитола ($\leq 5\%$) в пищу получено не было. Исследования канцерогенности с ингаляционным маннитолом не проводились.

Генетическая токсичность:

При анализе маннитола в стандартной серии испытаний на генетическую токсичность, мутагенное и кластогенное воздействие не выявлено.

Влияние на данные лабораторных исследований:

Влияние на гематологические показатели, биохимический показатель функции печени, параметры мочевины крови и уровень электролитов не наблюдалось.

С осторожностью: астма, нарушение функции легких с ОФВ1 менее 30 %; обратитесь к разделу «Особые указания».

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Для маннитола отсутствуют клинические данные о влиянии на беременность. Репродуктивные исследования животных с ингаляционным маннитолом не проводились. Тем не менее, исследования с пероральным приемом маннитола указывают на отсутствие тератогенных эффектов у мышей и крыс при приеме в суточных дозах до 1,6 кг/кг и у хомяков при приеме в суточных дозах 1,2 г/кг.

В связи с тем, что последствия возможной реакции гиперреактивности на мать и (или) плод неизвестны, при назначении препарата Бронхитол-Фармаксис беременным женщинам следует проявлять осторожность.

Неизвестно, экскретируется ли маннитол из организма в грудное молоко матери. Экскреция маннитола в молоко у животных не изучалась. Решение о продолжении (прекращении) грудного вскармливания или продолжении (прекращении) лечения препаратом Бронхитол-Фармаксис следует принимать с учетом преимуществ грудного

вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Бронхитол-Фармаксис для женщины.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами

Не наблюдалось отрицательного влияния на способность управления автомобилем и работу с механизмами при приеме препарата Бронхитол-Фармаксис.

Форма выпуска

Порошок для ингаляций дозированный, 40 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из трехслойной пленки ПА/алюминий/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с ингалятором и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 28 контурных ячейковых упаковок вместе с 2 ингаляторами и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

«Фармаксис Лтд.», 20 Родбороу Роуд, Френчиз Форест, Новый Южный Уэльс, 2086, АВСТРАЛИЯ.

«Pharmaxis Ltd.», 20 Rodborough Road Frenchs Forest NSW, 2086, AUSTRALIA

Производитель:

«Фармаксис Лтд.», 20 Родбороу Роуд, Френчиз Форест, Новый Южный Уэльс, 2086, АВСТРАЛИЯ.

«Pharmaxis Ltd.», 20 Rodborough Road Frenchs Forest NSW, 2086, AUSTRALIA

Организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «Институт долголетия «ДНК-Л»,

115184, г. Москва, ул. Новокузнецкая, д. 9, стр. 2.

e-mail: prospect95mk@yandex.ru