

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БРОНХИТОЛ-ФАРМАКСИС**

**Торговое название препарата:** Бронхитол-Фармаксис

**Действующее вещество (МНН):** Маннитол

**Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных.

**Состав:**

Каждая твердая желатиновая капсула содержит:

*Действующее вещество:* Маннитол – 40 мг;

*Вспомогательные вещества (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, прозрачные и почти бесцветные, с маркировкой «PXS» черным шрифтом на крышечке капсулы и «40 мг» черным шрифтом на корпусе капсулы. Содержимое капсулы - белый или почти белый мелкий порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** Отхаркивающее муколитическое средство.

**Код АТХ:** R05CB16.

### **Фармакологические свойства**

Фармакологическое действие – оказывает отхаркивающее муколитическое 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 около ресничного слоя жидкости и увеличивается мукоцилиарный и кашлевой клиренс.

Было проведено три рандомизированных двойных слепых, параллельных контролируемых исследования фазы 3 продолжительностью 26 недель у пациентов с муковисцидозом. В исследованиях DPM-CF-301 и DPM-CF-302 пациенты в возрасте 6 лет и старше были рандомизированы в соотношении 3:2 либо для: (1) ингаляции маннитола 400 мг два раза в день, либо (2) для контроля (ингаляции маннитола 50 мг дважды в день). В третьем исследовании (DPM-CF-303) 423 взрослых пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ингаляционного маннитола в дозе 400 мг два раза в день или для контроля.

Зарегистрированные пациенты, которые не были рандомизированы из-за неудачного теста на переносимость маннитола (МТТ), составили 27/389 (7%) в исследовании DPM-CF-301, 14/342 (4%) в исследовании DPM-CF-302 и 25/486. (5,1%) в исследовании DPM-CF-303. Кроме того, 4% (n=27) пациентов из первых двух исследований и 1,4% (7/486) из исследования DPM-CF-303 имели неполную МТТ и не были рандомизированы.

Количество пациентов, которые были рандомизированы, но выбыли из исследования до того, как они получили какой-либо исследуемый препарат, составило 29 (маннитол: 15;

контроль: 14) в исследовании DPM-CF-301, 13 (маннитол: 8; контроль: 5) в исследовании DPM-CF-302 и 3 (маннитол: 2; контроль: 1) в исследовании DPM-CF-303.

Еще 50 (16,9%) пациентов в исследовании DPM-CF-301, 20 (6,6%) в исследовании DPM-CF-302 и 25 (5,9%) в исследовании DPM-CF-303 отозвали согласие в течение 26 недель, рандомизированная фаза.

Из пациентов, получавших исследуемый препарат в исследовании DPM-CF-301, 28/177 (15,8%) пациентов в группе маннитола и 10/118 (8,5%) в контрольной группе испытали нежелательные явления, приведшие к выходу из исследования.

Соответствующие цифры в исследовании DPM-CF-302 составили 13/184 (7,1%) пациентов в группе маннитола и 5/121 (4,1%) в контрольной группе, а в исследовании DPM-CF-303 — 8/207 (3,9%) пациентов в группе маннитола и 7/213 (3,3%) в контрольной группе. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приведшими к выбыванию из исследования, были усиление кашля, ухудшение состояния и кровохарканье.

В таблице 1 показаны результаты для заранее заданной первичной конечной точки (изменение ОФВ1 за вычетом контроля по сравнению с исходным уровнем).

**Таблица 1: Изменение ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем в течение 26 недель в ИТТ и взрослой популяции.**

	DPM-CF-301			DPM-CF-302			DPM-CF-303		
	N	ОФВ 1 (мл) (95% ДИ)	p-значение	N	ОФВ 1 (мл) (95% ДИ)	p-значение	N	ОФВ 1 (мл) (95% ДИ)	p-значение
Всех возрастов	295	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	305	54,1 (-2,0, 110,3)	0,059	423	54 (8, 100)	0,020
6-11 лет	48	49,1 (-71,3, 169,5)	0,422	59	81,1 (-45,3, 207,6)	0,208	---		
12-17 лет	57	78,0 (-28,8, 184,7)	0,151	95	-9,5 (-108,9, 89,9)	0,851			
>18 лет	190	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	151	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	423	54 (8, 100)	0,020

*Примечание.* В трех исследованиях были некоторые различия в методах анализа. В DPM-CF-303 импутация отсутствующих данных выполнялась с использованием базового наблюдения, перенесенного на будущее, с использованием подхода причины отсева, тогда как в DPM-CF-301 или DPM-CF-302 импутация не выполнялась.

Для пользователей дорназы альфа в DPM-CF-301 изменение ОФВ1 за вычетом контроля через 26 недель составило 77,6 мл (95% ДИ 18,2, 137,1); не пользователи: 89,6 мл (95% ДИ 25,4, 153,8). Соответствующие результаты для DPM-CF-302 были следующими: пользователи дорназы альфа: 43,5 мл (95% ДИ -19,8, 106,8); не пользователи: 86,5 мл (95% ДИ -23,8, 196,8); и для DPM-CF-303: пользователи дорназы альфа: 29 мл (95% ДИ -23, 81); не пользователи: 112 мл (95% ДИ 22, 202).

Количество участников исследования по крайней мере с одним обострением легких, определенным протоколом ( $\geq 4$  симптомов и признаков плюс внутривенное введение антибиотиков) в DPM-CF-301, составило 18,1% в группе маннитола и 28% в контрольной группе; в DPM-CF-302 15,2% против 19,0%; а в DPM-CF-303 — 13,4% против 13,6%.

### **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<sub>max</sub> 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 со 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.

#### *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  $34,3 \pm 13,8$  л. Доказательств того, что маннитол накапливается в организме, не имеется, поэтому распределение ингаляционного маннитола в фармакокинетических исследованиях не изучалось.

#### *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.

#### *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 3,66 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.

### **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. 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 ( $SpO_2$ ), проведения спирометрии и снятия острого бронхоспазма.

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

первую секунду (ОФВ1) и SpO<sub>2</sub>). Все измерения ОФВ1 и контроль SpO<sub>2</sub> проводятся через 60 секунд после вдыхания дозы.

*Оценка при приеме начальной дозы проводится поэтапно:*

*Этап 1:* Проводится измерение исходных ОФВ1 и SpO<sub>2</sub> пациента до приема начальной дозы.

*Этап 2:* Пациент вдыхает 40 мг (1 капсулу 40 мг), после чего проводится контроль SpO<sub>2</sub>.

*Этап 3:* Пациент вдыхает 80 мг (2 капсулы 40 мг), после чего проводится контроль SpO<sub>2</sub>.

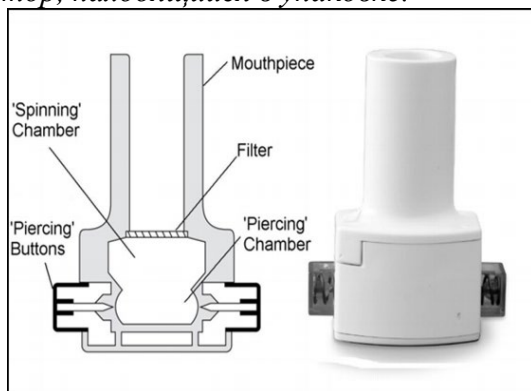
*Этап 4:* Пациент вдыхает 120 мг (3 капсулы 40 мг), после чего проводится измерение ОФВ1 и контроль SpO<sub>2</sub>.

*Этап 5:* Пациент вдыхает 160 мг (4 капсулы по 40 мг), после чего проводится измерение ОФВ1 и контроль SpO<sub>2</sub>.

*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.

*Ниже представлена схема внешнего вида ингалятора. Используйте только ингалятор, находящийся в упаковке.*



Ниже приведены пошаговые указания по использованию ингалятора. Дополнительную информацию об уходе за ингалятором см. в конце инструкции.

### **1. Снимите колпачок**

-Удерживая ингалятор одной рукой в вертикальном положении, второй рукой снимите колпачок.



### **2. Откройте ингалятор**

-Крепко держите нижнюю часть ингалятора одной рукой.

-Ингалятор следует держать за нижнюю часть, чтобы не допустить нажатия на кнопки прокола.

-Затем откройте ингалятор, повернув мундштук в направлении стрелки на корпусе.



### ***3. Вставьте капсулу***

- Убедитесь, что у вас сухие руки.
- Затем достаньте капсулу из блистера (доставайте капсулу непосредственно перед использованием).
- Поместите капсулу в камеру прокола ингалятора, имеющую форму капсулы.



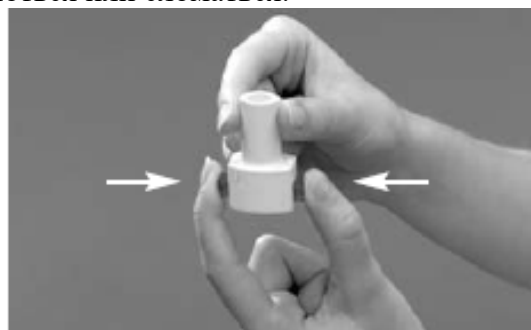
### ***4. Закройте ингалятор***

- Держите ингалятор вертикально.
- Затем поверните мундштук в закрытое положение. Вы услышите щелчок, когда он закроется.



### ***5. Проколите отверстие в капсуле***

- Через это отверстие в капсуле порошок высвобождается во время вдоха.
- Удерживая ингалятор в вертикальном положении, одновременно нажмите до упора обе кнопки прокола, расположенные по бокам ингалятора, а затем отпустите их. Выполните это действие только один раз. Если проколоть капсулу более одного раза, она может расколоться или сломаться.



### ***6. Подготовьтесь к ингаляции***

- Наклоните ингалятор таким образом, чтобы мундштук был направлен слегка вниз.
- Это позволит капсуле переместиться вперед в камеру вращения.
- Удерживая ингалятор в данном положении, полностью выдохните (в сторону от ингалятора).



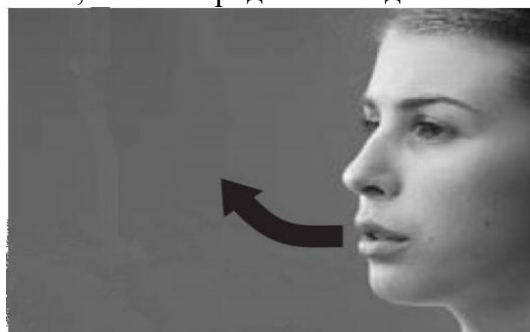
### **7. Выполните ингаляцию**

- Слегка наклоните голову назад.
  - Удерживая ингалятор под наклоном вниз, поместите ингалятор в рот и плотно сомкните губы вокруг мундштука.
  - Сделайте ровный глубокий вдох, заполняющий легкие, затем задержите дыхание на 5 секунд. Во время вдоха Вы должны слышать «стучащий» звук, когда капсула вращается в ингаляторе. Если этого не происходит, возможно, капсула застряла.
  - Если Вы не слышите стука, держите ингалятор мундштуком вниз и сильно постучите по дну. Не пытайтесь освободить капсулу, нажимая повторно на кнопки прокола.
- Повторите ингаляцию, чтобы получить назначенную Вам дозу.



### **8. Выдохните**

- Извлеките ингалятор изо рта.
- Выдохните, а затем продолжайте дышать нормально.



### **9. Проверьте капсулу**

- Проверьте, пустая ли капсула. Для опорожнения капсулы она должна вращаться в ингаляторе. Если капсула не пустая, Вам может понадобиться повторить действия с 6 по 8.



**10. Извлеките использованную капсулу**

-Переверните ингалятор вверх дном, постучите по дну и использованные капсулы отложите.

**11. Повторите действия с 3 по 10 для каждой капсулы**

-Выполните эти действия для каждой из десяти капсул.

-Для достижения наилучшего результата применения препарата Бронхитол-Фармаксис, вдыхайте содержимое каждой капсулы по очереди.

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

- $\geq 10\%$  процентное падение  $SpO_2$  в любой точке во время проведения оценки;
- Падение ОФВ1  $\geq 20\%$  при суммарной дозе 240 мг;
- Падение ОФВ1  $\geq 20\%$  (по сравнению с исходным уровнем) в конце оценки и отсутствие восстановления до  $<20\%$  от исходного уровня в течение 15 минут.
- Падение ОФВ1  $\geq 50\%$  (по сравнению с исходным уровнем) в конце оценки.

Все пациенты должны находиться под наблюдением до тех пор, пока ОФВ1 не вернется к исходному уровню.

*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.

Бронхитол-Фармаксис предназначен для ингаляционного применения с помощью ингалятора, входящего в комплект в упаковке. Препарат нельзя вводить каким-либо другим путем или с использованием любого другого ингалятора. Капсулы нельзя проглатывать. 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.

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.

*Дополнительная информация по уходу за ингалятором*

-Следите, чтобы ингалятор был сухим. Перед его использованием всегда следите, чтобы ваши руки были сухими.

-Никогда не выдыхайте и не кашляйте в ингалятор.

-Никогда не разбирайте ингалятор.

-Никогда не размещайте капсулу непосредственно в мундштуке ингалятора.

-Никогда не оставляйте использованную капсулу в камере ингалятора.

-Каждую неделю заменяйте использованный ингалятор новым.

-В случае поломки ингалятора используйте второй ингалятор и сообщите своему врачу.

**Очистка ингалятора.** Как правило ингалятор позволяет получить правильную дозу лекарства в течение 7 дней без необходимости очистки. Однако, если требуется очистка ингалятора, выполните следующие действия:

1. Убедитесь, что ингалятор пустой.
2. Промойте ингалятор с открытым мундштуком в теплой воде.
3. Встряхните ингалятор, чтобы в нем не осталось крупных капель воды.
4. Высушите его на воздухе, положив набок с открытым мундштуком.
5. Дайте ингалятору высохнуть полностью, что может занять до 24 часов. Пока он сохнет, используйте другой ингалятор.

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), ингаляционные антибиотики (если применяются).

### Побочные действия

**Оценка начальной дозы:** наиболее часто наблюдаемой побочной реакцией, связанной с применением препарата Бронхитол-Фармаксис во время оценки начальной дозы, является кашель. Наиболее важной побочной реакцией, связанной с применением препарата Бронхитол-Фармаксис во время оценки начальной дозы, является бронхоспазм.

**Терапевтический режим дозирования:** Наиболее часто наблюдаемой побочной реакцией, связанной с применением препарата Бронхитол-Фармаксис, является кашель. Также часто наблюдался кашель, который приводил к прекращению лечения. Наиболее важной побочной реакцией, связанной с применением препарата Бронхитол-Фармаксис, является кровохарканье.

В таблице 2 представлена сводка наиболее частых нежелательных явлений, связанных с лечением, в клинических исследованиях фазы III.

**Таблица 2: наиболее часто сообщаемые нежелательные явления, возникающие при лечении, по предпочтительному термину MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности)  $\geq 2,0\%$  в любой группе лечения в течение периода слепого исследования.**

Термин предпочтительного употребления	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	Маннитол	Контрольный препарат	Маннитол	Контрольный препарат	Маннитол	Контрольный препарат
	[N=177] n (%)	[N=118] n (%)	[N=184] n%	[N=121] n%	[N=207] n%	[N=213] n%
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>						
Инфекция верхних дыхательных путей	7,9	6,8	5,4	9,1	7,2	5,2
Назофарингит	14,1	14,4	6,0	5,0	5,8	4,7
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	0,0	3,4	0,5	0,0	4,8	2,8
Синусит	1,7	0,8	4,3	5,8	2,4	4,2
Ринит	0,0	0,0	3,3	0,8	3,9	1,9
Бронхит	0,0	0,0	3,8	4,1	2,4	1,4
Фарингит	0,0	1,7	3,8	1,7	2,4	1,4
Грипп	1,1	0,8	3,3	4,1	1,4	2,3
Инфекция нижних дыхательных путей	8,5	16,9	3,8	3,3	1,0	0,5



Кандидоз полости рта	2,3	1,7	0,0	1,7	0,5	0,9
Тонзиллит	3,4	1,7	0,5	0,8	0	0,5
Вирусная инфекция	1,7	2,5	0,5	0,0	0,5	0,5
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>						
Ухудшение состояния	32,2	35,6	41,3	44,6	27,1	27,7
Лихорадка	4,0	1,7	9,2	10,7	6,3	3,8
Дискомфорт в груди	3,4	1,7	1,6	1,7	2,9	3,3
Усталость	2,8	2,5	1,6	4,1	1,0	2,3
Недомогание	1,7	2,5	1,6	0,0	1,4	0,5
Гриппоподобное состояние	2,3	0,8	2,7	1,7	0,5	0
Боль в груди (несердечная)	0,6	2,5	0,5	0,0	0,5	1,9
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>						
Кашель	25,4	20,3	15,2	13,2	11,1	9,9
Кровохарканье	11,9	8,5	7,1	2,5	10,1	10,3
Орофарингеальная боль	13,6	4,2	10,3	10,7	4,3	3,8
Продуктивный кашель	6,8	5,9	2,7	1,7	2,9	3,8
Заложенность носа	2,3	3,4	2,2	2,5	2,4	2,3
Хрипы	2,3	3,4	1,1	0,8	2,9	1,9
Заложенность носовых пазух	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	0,5
Носовые кровотечения	2,8	1,7	2,7	2,5	0	0,9
Ринорея	2,3	1,7	1,6	1,7	0,5	1,9
Астма	1,1	2,5	0,0	0,8	1,0	0,5
Аллергический ринит	0,0	2,5	0,0	0,8	1,0	0
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>						
Головная боль	21,5	23,7	14,1	18,2	5,8	10,3
Синусовая головная боль	2,3	0,8	-	-	0,5	0,5
Головокружение	1,1	0,8	1,1	4,1	0	1,9
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>						
Артралгия	6,8	5,9	1,1	0,0	1,0	1,9
Боль в спине	4,0	5,9	1,6	0,8	0	1,4
Скелетно-мышечная боль в груди	2,8	1,7	1,1	2,5	0	0,5
Боль в конечностях	2,3	1,7	3,3	1,7	0,5	0,5
Скелетно-мышечная боль	2,3	0,8	1,6	2,5	0	0,5
<b>Лабораторные показатели</b>						
Наличие бактерий в мокроте	18,6	18,6	3,3	4,1	1,9	1,4
Положительный анализ мокроты на грибок	3,4	2,5	1,1	0,0	1,0	0
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>						
Боль в животе	3,4	6,8	7,6	6,6	1,9	3,3
Зубная боль	5,1	2,5	1,6	2,5	1,4	3,3
Боль в верхней части живота	6,8	5,9	3,3	5,8	2,4	2,3
Рвота	7,3	3,4	4,9	1,7	1,0	0,9
Диарея	5,1	0,8	4,3	4,1	2,9	1,9
Запор	3,4	4,2	0,5	2,5	1,0	0,9

Тошнота	2,3	4,2	1,6	1,7	2,4	2,3
Дискомфорт в желудке	0,6	2,5	0,5	2,5	0	0,5
Посткашлевая рвота	1,1	0,0	3,3	1,7	0,5	0
<b>Нарушения со стороны органов слуха и равновесия</b>						
Ушная боль	2,8	3,4	2,7	0,0	0,5	0,5
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>						
Сыпь	2,3	2,5	2,2	1,7	1,0	0,9
<b>Психические расстройства</b>						
Бессонница	2,3	0,8	2,2	0,8	0,5	1,4
<b>Нарушения со стороны органов репродуктивной системы</b>						
Дисменорея	1,1	0,0	3,3	0,0	0,5	2,8

Частоты, представленные в *Таблице 3*, основаны на клиническом обзоре наблюдений в день скрининга и до дня дозирования исследуемого препарата у пациентов, проводящих оценку начальной дозы в 3 сравнительных клинических исследованиях фазы III, изучающих эффект препарата Бронхитол-Фармаксис.

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* ( $<1/10\ 000$ ); *неизвестно* (оценка на основании имеющихся данных невозможна). В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности. Таблица 3 содержит выбранный список побочных реакций. Помимо астмы, включены только нежелательные явления, зарегистрированные у  $>2$  пациентов.

**Таблица 3: Частота возникновения побочных реакций при приеме препарата Бронхитол-Фармаксис в день скрининга (DPM-CF-301, DPM-CF-302, DPM-CF-303).**

<i>Классификация нежелательных реакций (явлений)</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>
Нарушения со стороны нервной системы.		Головная боль.
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.	Кашель	Хрипы, бронхоспазм, уменьшение объема форсированного выдоха, астма.
Нарушения со стороны пищеварительной системы.		Рвота, тошнота.
Общие расстройства и состояния в месте введения.		Дискомфорт в груди.

*Постмаркетинговые данные:* побочные реакции, выявленные при оценке начальной дозы и наблюдаемые в постмаркетинговых условиях, но не наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, включают одышку.

Частоты, представленные в *Таблице 4*, основаны на клиническом обзоре наблюдений во время фазы лечения III сравнительных клинических испытаний фазы III, изучающих эффект препарата Бронхитол-Фармаксис.

**Таблица 4: Частота побочных реакций при применении препарата Бронхитол-Фармаксис на основе объединенных данных во время слепых фаз исследований фазы III**

<i>Классификация нежелательных реакций (явлений)</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания		Носительство бактериальной инфекции, положительные

		результаты на грибок в мокроте.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита.
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, кровохарканье, хрипы, боль в фаринголарингеальной области.	Заложенность дыхательных путей, ринорея, одышка, раздражение горла, бронхоспазм, астма.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота, послекашлевая рвота.	Тошнота.
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Лихорадка.

*Кровохарканье*: Важным нежелательным явлением, связанным с применением препарата Бронхитол-Фармаксис, является кровохарканье (Таблица 5).

Согласно объединенным данным DPM-CF-301 и DPM-CF-302, кровохарканье (отмеченное как нежелательное явление) возникло у 9,4% пациентов в группе препарата Бронхитол-Фармаксис по сравнению с 5,4% в контрольной группе. Проценты, стратифицированные по возрасту, были следующими (Бронхитол-Фармаксис против Контроля): 6-11 лет (6,1% против 0,0%); 12-17 лет (9,1% против 3,1%); >18 лет (10,6% против 8,2%).

**Таблица 5. Случаи кровохарканья по возрасту во время двойного слепого этапа двух основных исследований (DPM-CF-301 и DPM-CF-302) (популяция для оценки безопасности).**

	Маннитол n (%)	Контроль n (%)
<b>Все пациенты</b>	<b>N=361</b>	<b>N=239</b>
Сообщается о тотальном кровохарканье	48 (13,3)	32 (13,4)
Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ)	14 (3,9)	19 (7,9)
Сообщается как кровохарканье НЯ	34 (9,4)	13 (5,4)
Тяжелый	4 (1,1)	1 (0,4)
Связанный	20 (5,5)	4 (1,7)
Серьезный	8 (2,2)	2 (0,8)
Прекращение исследования	6 (1,7)	0 (0,0)
<b>Педиатрические пациенты (6-11 лет)</b>	<b>N=66</b>	<b>N=41</b>
Сообщается о тотальном кровохарканье	4 (6,1)	1 (2,4)
Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ)	0 (0,0)	1 (2,4)
Сообщается как НЯ	4 (6,1)	0 (0,0)
Тяжелый	1 (1,5)	0 (0,0)
Связанный	2 (3,0)	0 (0,0)
Серьезный	0 (0,0)	0 (0,0)
Прекращение исследования	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Подростки (12-17 лет)</b>	<b>N=88</b>	<b>N=64</b>
Сообщается о тотальном кровохарканье	12 (13,6)	7 (10,9)
Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ)	4 (4,5)	5 (7,8)
Сообщается как НЯ	8 (9,1)	2 (3,1)
Тяжелый	1 (1,1)	0 (0,0)
Связанный	6 (6,8)	0 (0,0)
Серьезный	3 (3,4)	1 (1,6)

Прекращение исследования	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Взрослые (&gt; 18 лет)</b>	<b>N=207</b>	<b>N=134</b>
Сообщается о тотальном кровохарканье	32 (15,5)	24 (17,9)
Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ)	10 (4,8)	13 (9,7)
Сообщается как НЯ	22 (10,6)	11 (8,2)
Тяжелый	2 (1,0)	1 (0,7)
Связанный	12 (5,8)	4 (3,0)
Серьезный	5 (2,4)	1 (0,7)
Прекращение исследования	6 (2,9)	0 (0,0)

В DPM-CF-303 число пациентов, сообщивших о кровохарканье как о нежелательном явлении, возникающем при лечении, возникло у 10,1% пациентов в группе препарата Бронхитол-Фармаксис по сравнению с 10,3% в контрольной группе.

*Кашель:* Кашель является распространенным побочным явлением. Хотя влажный кашель указывался в качестве распространенного побочного явления, он является полезным при очищении от мокроты.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к маннитулу;
- Бронхиальная гиперреактивность к ингаляционному маннитулу.

### Лекарственные взаимодействия

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

*Кровохарканье:* Кровохарканье часто сообщалось при применении препарата Бронхитол-Фармаксис в клинических исследованиях при муковисцидозе.

Бронхитол-Фармаксис не изучался у пациентов со значительными эпизодами кровохарканья (> 60 мл) в анамнезе в предыдущие 3 месяца. Как следствие, эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, и в случае массивного кровохарканья следует воздержаться от применения препарата Бронхитол-Фармаксис.

Массивным/тяжелым кровохарканьем считается:

- острое кровотечение >240 мл за 24 часа;
- рецидивирующие кровотечения >100 мл/сутки в течение нескольких дней.

Восстановление или отмена препарата Бронхитол-Фармаксис после небольших эпизодов кровохарканья должны основываться на клинической оценке.

*Астма:* Эффективность/безопасность препарата Бронхитол-Фармаксис у пациентов с астмой официально не изучалась. 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 симптомов астмы своему лечащему врачу. При наличии признаков бронхоспазма, вызванного терапией, врач должен тщательно оценить, превышает ли польза дальнейшего применения препарата Бронхитол-Фармаксис возможных рисков для пациента. Бронхоспазм следует лечить бронхолитиками или в соответствии с медицинскими показаниями.

*Гиперчувствительность к маннитулу:* Пациентов необходимо контролировать на отсутствие бронхиальной гиперреактивности к ингаляционному маннитулу при оценке во время приема начальной дозы до начала приема препарата Бронхитол-Фармаксис в

терапевтических дозах. Если пациенты не могут выполнить спирометрию или завершить оценку начальной дозы, им не следует назначать Бронхитол-Фармаксис. Если пациент проявляет гиперреактивность, назначать Бронхитол-Фармаксис в терапевтических дозах не следует. При контроле бронхиальной гиперреактивности применяются обычные меры предосторожности. При подозрении на гиперреактивную реакцию, вызванную терапией, прием препарата Бронхитол-Фармаксис следует прекратить.

*Бронхоспазм:* Бронхитол-Фармаксис может вызвать требующий лечения бронхоспазм даже у пациентов, не показавших гиперреактивность на начальную дозу ингаляционного маннитола. Бронхоспазм следует лечить бронхолитиками или в соответствии с медицинскими показаниями.

При наличии признаков бронхоспазма, вызванного терапией, врач должен тщательно оценить преимущества продолжения применения препарата Бронхитол-Фармаксис, которые перевешивают риски для пациента.

Все пациенты должны быть осмотрены примерно через шесть недель лечения препаратом Бронхитол-Фармаксис для оценки признаков и симптомов, указывающих на бронхоспазм, вызванный лекарственными препаратами. При наличии неопределенности следует повторить оценку начальной дозы.

*Кашель:* Сообщалось при применении препарата Бронхитол-Фармаксис в клинических исследованиях о появлении кашля. Продуктивный кашель может быть полезным компонентом очистки от слизи. Пациентов следует обучить правильной технике ингаляции во время лечения, а также порекомендовать им сообщать лечащему врачу о стойком кашле при применении препарата Бронхитол-Фармаксис.

*Нарушение функции легких:* Безопасность и эффективность еще не была продемонстрирована у пациентов с ОФВ1 менее 30 % от должного. Применение препарата Бронхитол-Фармаксис у таких пациентов не рекомендуется.

*Бронхоэктазы без муковисцидоза:* Эффективность и безопасность у пациентов с бронхоэктазами без муковисцидоза не установлены. Поэтому лечение препаратом Бронхитол-Фармаксис в таких случаях не рекомендуется.

*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.

*Влияние на репродуктивную способность (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 22 лет. Возраст самого старшего пациента в исследовании фазы III составлял 78 лет. Конкретных рекомендаций по поводу доз для использования у лиц пожилого возраста не имеется.

*Применение в педиатрии:* Бронхитол-Фармаксис не рекомендуется применять у детей младше 6 лет из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности.

*Влияние на данные лабораторных исследований:* Влияние на гематологические показатели, биохимический показатель функции печени, параметры мочевины крови и уровень электролитов не наблюдалось.

*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.

*С осторожностью:* астма, нарушение функции легких с ОФВ1 менее 30 %;

***Применение при беременности и период лактации***

*Применение при беременности.* 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 г/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, желательно не применять при беременности, но при назначении препарата Бронхитол-Фармаксис беременным женщинам следует применять с осторожностью. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Бронхитол-Фармаксис во время беременности.

*Применение в период лактации.* 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 сложными механизмами***

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

**Передозировка**

*Симптомы:* Случаев передозировки в клинических исследованиях не наблюдалось. У восприимчивых пациентов при передозировке может возникнуть бронхоспазм.

*Лечение:* При возникновении чрезмерного кашля и бронхоспазма следует применить агонист  $\beta_2$  и, при необходимости, кислород.

**Форма выпуска**

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из трехслойной пленки ПА/алюминий/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с ингалятором и инструкцией по медицинскому применению на узбекском и русском языках помещают в картонную пачку.

По 28 контурных ячейковых упаковок вместе с 2 ингаляторами и инструкцией по медицинскому применению на узбекском и русском языках помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в оригинальной упаковке и недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş

Адрес: Mustafa Kemal Mah. 2119 Sok. No.3, Balgat, Cankaya, Ankara, Турция.

<https://www.genilac.com.tr/>

E-mail: [info@genilac.com](mailto:info@genilac.com)

Тел.: 0 312 219 62 19 Факс: 0 312 219 60 10

**Производитель**

PHARMAXIS LTD.

Адрес: 20 Rodborough Road, Frenchs Forest, NSW, 2086 Австралия.

<https://www.pharmaxis.com.au/>

E-mail: [info@pharmaxis.com.au](mailto:info@pharmaxis.com.au)

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

Представительство компании Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş в Республике Узбекистан.

Адрес: 100190, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Юкори Каракамьш, дом 6, Узбекистан.

<https://www.genilac.com.tr/>

E-mail: [a.mirsadikov@genilac.com](mailto:a.mirsadikov@genilac.com)

Тел.: +99878 1220383, +99899 8085115.