

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «21» ноября 2022 г.
№ N058169

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Бронхитол-ГЕН

Международное непатентованное название

Маннитол

Лекарственная форма, дозировка

Порошок для ингаляций дозированный, 40 мг

Фармакотерапевтическая группа

Респираторная система. Препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях. Экспекторанты, исключая комбинации с подавляющими кашель. Муколитики. Маннитол.

Код АТХ R05CB16

Показания к применению

Бронхитол-ГЕН показан для лечения муковисцидоза (МВ) у детей и взрослых в возрасте от 6 лет и старше в качестве сопутствующей терапии с дорназой альфа, а также у пациентов, не переносящих или не реагирующих на дорназу альфа.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к маннитолу.
- Бронхиальная гиперреактивность к ингаляционному маннитолу.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Бронхитол-ГЕН 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.

Специальные предупреждения

Перед началом лечения препаратом Бронхитол-ГЕН 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-ГЕН.

Оценка при приеме начальной дозы:

Пациент должен принимать начальную дозу препарата Бронхитол-ГЕН (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.

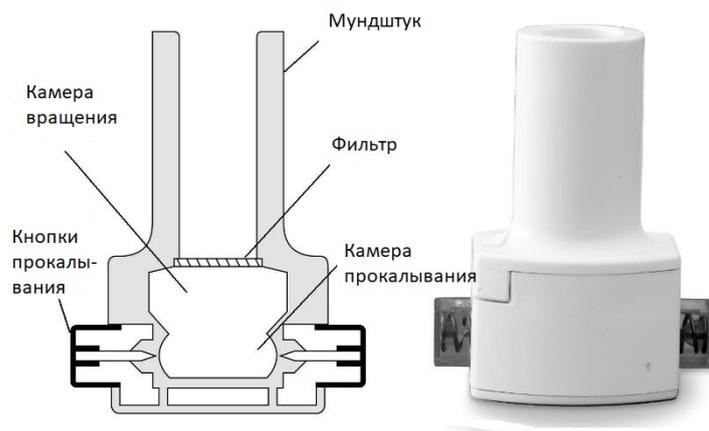
Этап 4: пациент вдыхает 120 мг (3 капсулы 40 мг), после чего проводится измерение ОФВ₁ и контроль SpO₂.

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.

Диаграмма, представленная ниже, демонстрирует, как выглядит ингалятор. Капсулы Бронхитол-ГЕН могут применяться только с прилагаемым в комплекте ингалятором.

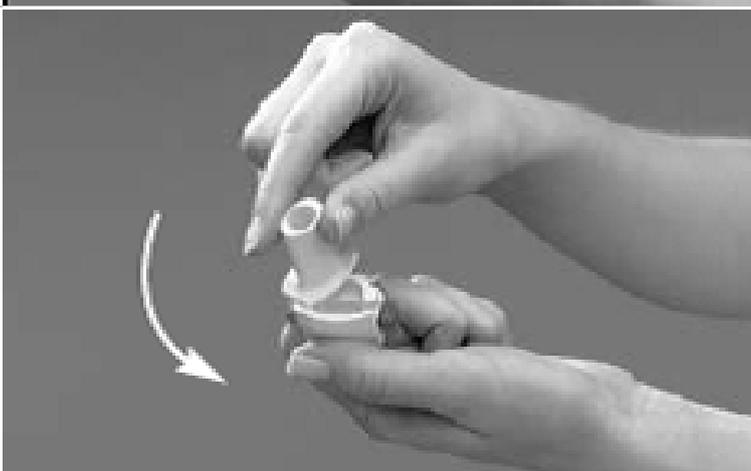


Следующие шаги объясняют, как использовать ингалятор. Для более подробной информации по уходу за ингалятором, см. конец инструкции.

1. Снимите крышку
 - Используя обе руки, держите ингалятор вертикально и снимите колпачок.



2. Откройте ингалятор
 - Крепко возьмитесь за нижнюю часть ингалятора одной рукой.
 - Вы должны держать ингалятор вдоль нижней части, чтобы убедиться, что вы не нажимаете на кнопку прокола.
 - Затем откройте его, повернув мундштук в направлении стрелки на ингаляторе.



3. Вставьте капсулу

- Сначала убедитесь, что ваши руки сухие.
- Затем вытащите капсулу из блистера (извлекайте капсулу только непосредственно перед использованием).
- Поместите капсулу в камеру для прокалывания «piercing chamber» капсулы в нижней части ингалятора.



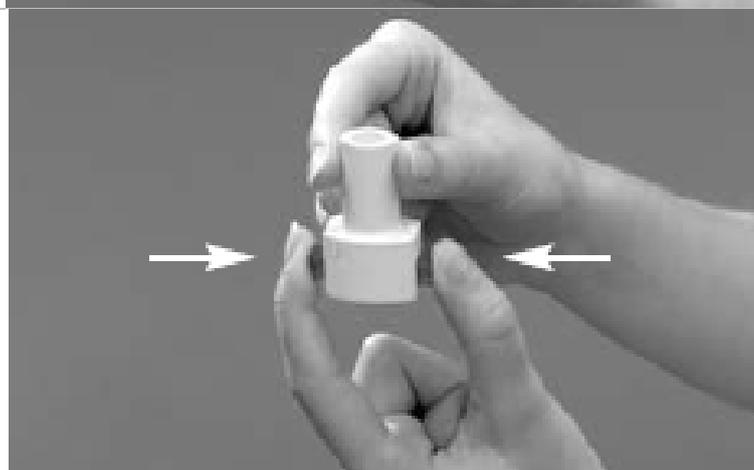
4. Закройте ингалятор

- Держите ингалятор в вертикальном положении.
- Затем поверните мундштук в закрытое положение - когда он будет закрыт, вы услышите «щелчок».



5. Пробить отверстие в капсуле

- Это позволяет порошку из капсулы высвободиться при вдохе.
- Удерживая ингалятор вертикально, одновременно полностью нажмите обе кнопки прокалывания «Piercing» по бокам ингалятора, затем отпустите их. Сделайте это только один раз. Это связано с тем, что прокол капсулы более одного раза может привести к ее расколу или распаду.



6. Подготовьтесь к ингаляции

- Наклоните ингалятор так, чтобы мундштук был слегка направлен вниз.
- Это позволяет капсуле опускаться в прядильную камеру.
- Держите ингалятор таким образом под наклоном и полностью выдохните (подальше от ингалятора).



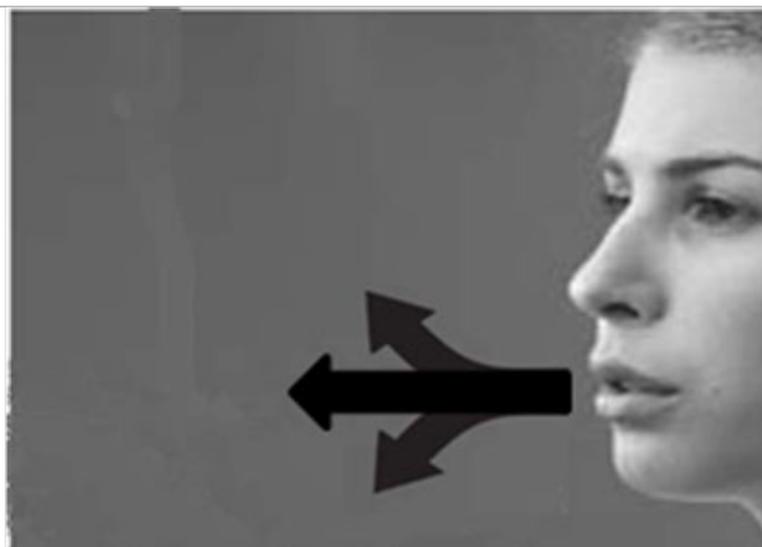
7. Вдох

- Слегка наклоните голову назад.
- Удерживая ингалятор наклоненным вниз, поднесите ингалятор ко рту и убедитесь, что вы плотно сомкнули губы вокруг мундштука.
- Сделайте ровный глубокий вдох, чтобы наполнить легкие, - затем задержите дыхание на 5 секунд. При вдохе вы должны услышать «дребезжащий» звук, когда капсула вращается в ингаляторе. Если этого не произошло, возможно, капсула застряла.
- Если вы не слышите дребезжание, возьмите ингалятор мундштуком вниз и сильно постучите по дну. Не пытайтесь ослабить капсулу, повторно нажимая кнопки прокалывания. Повторите ингаляцию, чтобы получить дозу.



8. Выдох

- Вытащите ингалятор изо рта.
- Выдохните, а затем снова дышите нормально.



9. Проверьте капсулу

- Посмотрите, пустая ли капсула - капсула должна вращаться в ингаляторе, чтобы опустошиться. Если капсула не опустошилась, возможно, придется повторить шаги с 6 по 8.



10. Вытащите использованную капсулу

- Переверните ингалятор, постучите по дну и выбросьте пустую капсулу.

11. Повторите шаги с 3 по 10 для каждой капсулы.

- Выполните эти действия для каждой из десяти капсул.
- Чтобы получить лучший результат от Бронхитол-ГЕН, вдыхайте каждую капсулу одну за другой.

За всеми пациентами следует наблюдать до тех пор, пока их ОФВ1 не вернется к исходному уровню.

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.
- падение ОФВ1 ≥ 50 % (по сравнению с исходным уровнем) в конце оценки. За всеми пациентами следует наблюдать до тех пор, пока их ОФВ1 не вернется к исходному уровню.

Кровохарканье

В клинических исследованиях МВ часто сообщалось о кровохарканье при приеме препарата Бронхитол-ГЕН. Бронхитол-ГЕН не изучался у пациентов с серьезными эпизодами кровохарканья (> 60 мл) в анамнезе в течение предыдущих 3 месяцев. Как следствие, за такими пациентами следует тщательно наблюдать и отменять прием препарата Бронхитол-ГЕН в случае массивного кровохарканья.

Обильным/серьезным кровохарканьем считается:

- острое кровотечение ≥ 240 мл за 24 часа
- рецидивирующее кровотечение ≥ 100 мл/день в течение нескольких дней Восстановление или прекращение приема препарата Бронхитол-ГЕН после небольших эпизодов кровохарканья должно основываться на клинической оценке (см. также раздел 4.8).

Астма

Эффективность/безопасность препарата Бронхитол-ГЕН у пациентов с астмой официально не изучалась. Пациенты с астмой должны находиться под тщательным наблюдением на предмет ухудшения признаков и симптомов астмы после начальной дозы препарата. Пациентам следует рекомендовать сообщать своему врачу об ухудшении признаков и симптомов астмы во время терапевтического применения препарата. Если есть доказательства бронхоспазма, вызванного терапией, врач должен тщательно оценить, перевешивают ли преимущества от продолжения приема препарата Бронхитол-ГЕН риски 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-ГЕН в терапевтических дозах. Если пациент проявляет гиперреактивность, назначать Бронхитол-ГЕН в терапевтических дозах не следует. При контроле бронхиальной гиперреактивности применяются обычные меры предосторожности.

При подозрении на гиперреактивность, вызванную терапией, прием препарата Бронхитол-ГЕН следует прекратить.

Бронхоспазм

Бронхитол-ГЕН может вызывать бронхоконстрикцию/бронхоспазм, требующий лечения, даже у пациентов, которые не были гиперчувствительны к начальной дозе ингаляционного маннитола. Бронхоспазм следует лечить бронходилататорами или в соответствии с медицинскими показаниями.

Если есть доказательства бронхоспазма, вызванного терапией, врач должен тщательно оценить преимущества продолжения использования препарата Бронхитол-ГЕН, перевешивающие риски для пациента. Все пациенты должны быть официально обследованы приблизительно через шесть недель лечения препаратом Бронхитол-ГЕН, для оценки признаков и симптомов, указывающих на бронхоспазм, вызванный лекарственными средствами. Если существует неопределенность, оценку начальной дозы следует повторить.

Кашель

Часто сообщались явления кашля при использовании препарата Бронхитол-ГЕН в клинических исследованиях. Продуктивный кашель может быть полезным компонентом очищения от слизи. Пациенты должны быть обучены правильной технике использования ингаляторов во время лечения. Также рекомендуется сообщать своему врачу о стойком кашле при применении препарата.

Нарушение функции легких

Безопасность и эффективность еще не была продемонстрирована у пациентов с ОФВ1 менее 30 % от должного. Применение препарата Бронхитол-ГЕН у таких пациентов не рекомендуется.

Бронхоэктазия без МВ

Эффективность и безопасность не были установлены у пациентов с бронхоэктазами без МВ. Поэтому лечение препаратом не рекомендуется.

Влияние на данные лабораторных исследований

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

Применение в педиатрии

Бронхитол-ГЕН не рекомендуется применять у детей младше 6 лет ввиду отсутствия достаточного количества данных о безопасности и эффективности.

Прием у лиц пожилого возраста

Конкретных рекомендаций по поводу доз для использования у лиц пожилого возраста не имеется.

Во время беременности или лактации

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.

Поскольку последствия возможной реакции гиперреактивности на мать и/или плод неизвестны, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бронхитол-ГЕН беременным женщинам. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать использования препарата Бронхитол-ГЕН во время беременности.

Неизвестно, выделяется ли маннитол в грудное молоко матери. Экскреция маннитола в молоко у животных не изучалась.

Решение о продолжении (прекращении) грудного вскармливания или продолжении (прекращении) лечения препаратом Бронхитол-ГЕН следует принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Бронхитол-ГЕН для женщины.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

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

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

Метод и путь введения

Бронхитол-ГЕН предназначен для ингаляционного применения, с помощью ингалятора, прилагаемого в упаковке. Препарат не должен применяться иными способами применения или с другими ингаляторами. Капсулы нельзя глотать.

Каждая капсула размещается в ингалятор поочередно. Содержимое капсулы вдыхается с помощью ингалятора за один или два вдоха. После вдыхания пустая капсула выбрасывается, после чего в ингалятор необходимо разместить следующую капсулу.

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 о том, как ухаживать за своим ингалятором
- Следите за тем, чтобы ингалятор оставался сухим, и перед использованием убедитесь, что ваши руки сухие.
 - Никогда не дышите и не кашляйте в ингалятор.

- Никогда не разбирайте ингалятор.
- Никогда не помещайте капсулу прямо в мундштук ингалятора.
- Никогда не оставляйте использованную капсулу в камере ингалятора.
- Каждую неделю используйте новый ингалятор.
- Если ваш ингалятор сломался, воспользуйтесь вторым ингалятором и поговорите со своим врачом.

Очистка ингалятора - информация для пациентов

Обычно ингалятор будет давать вам правильную дозу лекарства в течение 7 дней без необходимости чистки. Однако, если ваш ингалятор все же нуждается в очистке, выполните следующие действия:

1. Убедитесь, что ваш ингалятор пуст.
2. Промойте ингалятор теплой водой с открытым мундштуком.
3. Встряхивайте до тех пор, пока в ингаляторе не останутся крупные капли воды.
4. Дайте ему высохнуть на воздухе - положите на бок с открытым мундштуком.
5. Дайте ему полностью высохнуть, это может занять до 24 часов. Пока он сохнет, воспользуйтесь другим ингалятором.

Необходимо получить бронхолитический препарат за 5–15 минут до приема препарата Бронхитол-ГЕН. Рекомендуемая очередность терапевтического приема: бронхолитик, Бронхитол-ГЕН, физиотерапия/упражнения, затем дорназа альфа (если применимо), ингаляционный антибиотик (если применимо).

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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.

Рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата (ЛП) и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее часто отмечаемой нежелательной реакцией, связанной с оценкой начальной дозы препарата Бронхитол-ГЕН, является кашель.

Наиболее важной неблагоприятной побочной реакцией, связанной с применением препарата во время оценки начальной дозы, является бронхоспазм.

Режим терапевтического дозирования

Кашель - наиболее часто наблюдаемая побочная реакция, связанная с применением препарата Бронхитол-ГЕН. Также часто наблюдался кашель, который приводил к прекращению лечения. Наиболее важной побочной реакцией, связанной с применением препарата, является кровохарканье.

В таблице 1 представлена сводка наиболее часто регистрируемых нежелательных явлений, возникающих при лечении, из 3-й фазы клинических исследований.

| Таблица 1: Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления, вызванные лечением, по предпочтительному сроку действия MedDRA $\geq 2,0\%$ в любой группе лечения в течение периода слепого исследования. DPM-CF-301 DB DPM-CF-302 | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---|
| Термин предпочтительного употребления | DPM-CF-301 DB | | DPM-CF-302 DB | | DPM-CF-303 DB | |
| | Маннитол [N=177] n (%) | Контрольный препарат [N=118] n (%) | Маннитол [N=184] n (%) | Контрольный препарат [N=121] n (%) | Маннитол [N=207] n (%) | Контрольный препарат [N=213] n (%) |
| Инфекции и заражения | | | | | | |
| Инфекции 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 |
| Вирусные инфекции 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 |
| Инфекции 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 |
| Вирусные инфекции | 1.7 | 2.5 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 0.5 |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | | | | | | |
| 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 |
| Ощущение дискомфорта в области грудной клетки | 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 |
| Гриппоподобная болезнь | 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 |
| Респираторные, торакальные и средостенные расстройства | | | | | | |
| 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 |
| Боль в фаринголарингеально й области | 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 |
| Хрипение | 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 |
| Носовое кровотечение | 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 |
| Расстройства нервной системы | | | | | | |
| 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 |
| Нарушения со стороны опорно- двигательного аппарата и соединительной ткани | | | | | | |
| 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 |
| Мышечно-скелетная боль в области 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 |
| Костно-мышечная боль | 2.3 | 0.8 | 1.6 | 2.5 | 0 | 0.5 |
| Лабораторные исследования | | | | | | |
| Идентифицированы бактерии в мокроте | 18.6 | 18.6 | 3.3 | 4.1 | 1.9 | 1.4 |

| | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Положительный тест мокроты на грибок | 3.4 | 2.5 | 1.1 | 0.0 | 1.0 | 0 |
| Желудочно-кишечные расстройства | | | | | | |
| 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 |
| Нарушения со стороны органа слуха и равновесия | | | | | | |
| Ушная боль | 2.8 | 3.4 | 2.7 | 0.0 | 0.5 | 0.5 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | | | | | |
| Сыпь | 2.3 | 2.5 | 2.2 | 1.7 | 1.0 | 0.9 |
| Психические расстройства | | | | | | |
| Бессонница | 2.3 | 0.8 | 2.2 | 0.8 | 0.5 | 1.4 |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз | | | | | | |
| Дисменорея | 1.1 | 0.0 | 3.3 | 0.0 | 0.5 | 2.8 |

Частота развития нежелательных явлений, представленная в **Таблице 2**, основана на клиническом обзоре наблюдений в день скрининга и за день до приема исследуемого лекарственного средства (если таковое имеется) у пациентов, проводивших оценку начальной дозы в 3 сравнительных клинических исследованиях III фазы, изучающих влияние препарата Бронхитол-ГЕН.

Частота определяется как: Очень часто ($\geq 1/10$); Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); Очень редко ($< 1/10000$); Неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 2 содержит список отобранных неблагоприятных побочных реакций. Помимо астмы, включены только нежелательные явления, о которых сообщалось более чем у 2 пациентов.

| Таблица 2: Частота развития неблагоприятных побочных реакций у пациентов, проходящих тест на переносимость маннитола (DPM-CF-301, DPM-CF-302, DPM-CF-303) | | |
|--|--------------|---|
| Системно-органный класс | Часто | Нечасто |
| Нарушения обмена веществ и питания | | Обезвоживание |
| Расстройства нервной системы | | Головная боль |
| Респираторные, торакальные и средостенные расстройства | Кашель | Хрип Бронхоспазм Уменьшение объема форсированного выдоха Астма |
| Желудочно-кишечные расстройства | | Боль в верхней части живота Рвота Посткашлевая рвота Тошнота |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | | Дискомфорт в области грудной клетки |
| Лабораторные исследования | | Повышение щелочной фосфатазы в крови |
| Реакции, происходящие со дня приема МТТ до дня приема исследуемого препарата (если есть). | | |

Постмаркетинговые: неблагоприятные побочные реакции при оценке начальной дозы, наблюдаемые в постмаркетинговых условиях, но не наблюдаемые в клинических испытаниях, включают одышку.

Данные частоты развития нежелательных явлений (НЯ), представлены в **Таблице 3**, и основаны на клиническом обзоре наблюдений в период терапевтической фазы лечения 3 сравнительных клинических исследований III фазы, изучающих действие препарата Бронхитол-ГЕН.

| Таблица 3: Частота развития побочных реакций на Бронхитол-ГЕН на основе объединенных данных, полученных во время слепых фаз исследований III фазы | | |
|--|--------------|--|
| Системно-органный класс | Часто | Нечасто |
| Инфекции и заражения | | Кандидоз полости рта Стафилококковая инфекция Бронхит Бронхопневмония Инфекция нижних дыхательных путей Легочная инфекция Фарингит |

| | | |
|--|---|---|
| | | Бактериальная пневмония Инфекция верхних дыхательных путей Перенос бактериального заболевания Синусит |
| Нарушения обмена веществ и питания | | Диабет, связанный с муковисцидозом Снижение аппетита |
| Расстройства нервной системы | Головная боль | Головокружение |
| Нарушения со стороны органа слуха и равновесия | | Ушная боль |
| Респираторные, торакальные и средостенные расстройства | Кашель Кровохарканье Хрипение Ухудшение состояния Орофарингеальная боль Дискомфорт в области грудной клетки | Заложенность дыхательных путей Ринорея Дисфония Одышка Гипервентиляция Обструктивное расстройство дыхательных путей Обесцвеченная мокрота Продуктивный кашель Раздражение горла Бронхоспазм Астма Ларингоспазм Хрипящий звук в легких при дыхании Задержка мокроты |
| Желудочно-кишечные расстройства | Рвота Посткашлевая рвота | Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Глоссодиния Отрыжка Метеоризм Тошнота Рвота Стоматит Изъязвление десен |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | | Угревая сыпь Зуд Сыпь Холодный пот Зудящая сыпь Аллергический дерматит |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | | Артралгия Тугоподвижность суставов Скелетно-мышечная боль в груди Скелетно-мышечная боль |

| | | |
|--|--|---|
| | | Боль в спине Синдром височно-нижнечелюстного сустава |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей | | Недержание мочи |
| Осложнения общего характера и реакции в месте введения | | Боль при грыже Усталость Гриппоподобная болезнь Недомогание Лихорадка |
| Травмы, отравления и процедурные осложнения | | Перелом ключицы Неправильная техника в процессе употребления препарата |
| Лабораторные исследования | | Идентифицированы бактерии в мокроте Положительный тест мокроты на грибок |
| Психические расстройства | | Первоначальная бессонница Болезненные мысли |

Кровохарканье:

Важным побочным эффектом, связанным с применением препарата Бронхитол-ГЕН, является кровохарканье (Таблица 4). Из объединенных данных DPM-CF-301 и DPM-CF-302, кровохарканье (зарегистрированное как нежелательное явление) произошло у 9,4% пациентов в группе препарата Бронхитол-ГЕН по сравнению с 5,4% в контрольной группе. Стратифицированные по возрасту проценты были (Бронхитол-ГЕН по сравнению с контрольным препаратом): 6-11 лет (6,1% против 0,0%); 12-17 лет (9,1% против 3,1%); ≥18 лет (10,6% против 8,2%).

Таблица 4: Явления эпизодов кровохарканья, распределенные по возрасту во время лечения в двойном слепом режиме в двух базовых регистрационных исследованиях (DPM-CF-301 и DPM-CF-302) (группа безопасности)

| | Маннитол n (%) | Контрольный препарат n (%) |
|---|-------------------|-------------------------------|
| Все субъекты | N=361 | N=239 |
| Всего о кровохарканье сообщили | 48 (13.3) | 32 (13.4) |
| Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ) | 14 (3.9) | 19 (7.9) |
| Сообщается как НЯ с кровохарканьем | 34 (9.4) | 13 (5.4) |
| Тяжелая форма | 4 (1.1) | 1 (0.4) |
| Связанный | 20 (5.5) | 4 (1.7) |
| Серьезный | 8 (2.2) | 2 (0.8) |
| Отказ от исследования | 6 (1.7) | 0 (0.0) |
| Дети (6-11 лет) | N=66 | N=41 |

| | | |
|---|--------------|--------------|
| Всего о кровохарканье сообщили | 4 (6.1) | 1 (2.4) |
| Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ) | 0 (0.0) | 1 (2.4) |
| Сообщается как НЯ с кровохарканьем | 4 (6.1) | 0 (0.0) |
| Тяжелая форма | 1 (1.5) | 0 (0.0) |
| Связанный | 2 (3.0) | 0 (0.0) |
| Серьезный | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Отказ от исследования | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Подростки (12-17 лет) | N=88 | N=64 |
| Всего о кровохарканье сообщили | 12 (13.6) | 7 (10.9) |
| Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ) | 4 (4.5) | 5 (7.8) |
| Сообщается как НЯ с кровохарканьем | 8 (9.1) | 2 (3.1) |
| Тяжелая форма | 1 (1.1) | 0 (0.0) |
| Связанный | 6 (6.8) | 0 (0.0) |
| Серьезный | 3 (3.4) | 1 (1.6) |
| Отказ от исследования | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Взрослые (≥18 лет) | N=207 | N=134 |
| Всего о кровохарканье сообщили | 32 (15.5) | 24 (17.9) |
| Сообщается как часть легочного обострения (не как НЯ) | 10 (4.8) | 13 (9.7) |
| Сообщается как НЯ с кровохарканьем | 22 (10.6) | 11 (8.2) |
| Тяжелая форма | 2 (1.0) | 1 (0.7) |
| Связанный | 12 (5.8) | 4 (3.0) |
| Серьезный | 5 (2.4) | 1 (0.7) |
| Отказ от исследования | 6 (2.9) | 0 (0.0) |

В DPM-CF-303 количество пациентов, сообщивших о кровохарканье как о нежелательном явлении, возникшем при лечении, произошло у 10,1% пациентов в группе препарата Бронхитол-ГЕН по сравнению с 10,3% в контрольной группе.

Кашель:

Кашель является чрезвычайно распространенной неблагоприятной побочной реакцией. И хотя влажный кашель не указывался в качестве распространенной неблагоприятной побочной реакции, он является благоприятным явлением при очищении от мокроты.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество – маннитол, 40 мг

вспомогательные вещества:

состав твердой желатиновой капсулы: желатин

состав чернил для печати TekPrint SW-9008 Black: железа оксид черный (E 172), шеллак, пропиленгликоль, этанол дегидратированный, изопропанол, бутанол, вода очищенная, аммиак концентрированный, калия гидроксид.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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.

Форма выпуска и упаковка

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 медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

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

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Фармаксис Лтд.

20 Родбороу Роуд, Френчиз Форест, Новый Южный Уэльс, 2086, Австралия.

Тел.: +61294547200, факс: +61294513622

Kristen.morgan@pharmaxis.com.au

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санай ве Тиджарет», Турция
мкр. Мустафа Кемаль, 2119-ая улица, № 3, кв. 2-3, 06250, Чанкая, Анкара
тел: + 90 312 219 6219, факс: + 90 312 219 6219
c.ulku@genilac.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство компании АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санай ве Тиджарет» в Республике Казахстан
г. Алматы, 050042, ул. Жандосова 98, БЦ «Навои Тауэрс», офис 401
Тел: 8 (727) 3911097, 8 (727) 2434777
Тел/факс: 8 (727) 3911097 (вн. 101)
infokz@genilac.com