

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bronchitol 40 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mannitolum 40 mg.

Průměrná podaná dávka na jednu tobolku činí 32,2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Číré bezbarvé tvrdé tobolky označené nápisem „PXS 40 mg“ obsahující bílý či téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bronchitol je indikován k léčbě cystické fibrózy (CF) u dospělých od věku 18 let výše jako přídatná léčba k nejlepšímu standardu péče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Vyhodnocení zahajovací dávky

Před zahájením léčby přípravkem Bronchitol má být u všech pacientů vyhodnocena hyperreaktivita bronchů na inhalovaný mannitol během podávání zahajovací dávky (viz body 4.4 a 5.1).

Zahajovací dávku přípravku Bronchitol musí pacient užít pod dohledem a za sledování zkušeným lékařem nebo jiným náležitě vyškoleným zdravotnickým pracovníkem, který je vybaven zařízením na provádění spirometrie, sledování saturace kyslíkem (SpO₂) a který zvládá léčbu akutního bronchospasmu (viz body 4.4 a 4.8), včetně správného použití resuscitační vybavení.

Pacient by se měl po změření výchozích hodnot FEV₁ a SpO₂ (saturace krve kyslíkem) premedikovat bronchodilatanciem 5–15 minut před podáním zahajovací dávky. Veškerá měření FEV₁ a sledování SpO₂ by se měla provádět 60 sekund po inhalaci dávky.

Je důležité pacienta zaškolit, aby během hodnocení zahajovací dávky používal správnou inhalační techniku.

Vyhodnocení zahajovací dávky se musí provést v následujících krocích:

Krok 1: Před podáním zahajovací dávky se pacientovi změří výchozí hodnoty FEV₁ a SpO₂

Krok 2: Pacient inhaluje 40 mg (1 x 40 mg tobolku), přičemž se sleduje SpO₂

Krok 3: Pacient inhaluje 80 mg (2 x 40 mg tobolky), přičemž se sleduje SpO₂

Krok 4: Pacient inhaluje 120 mg (3 x 40 mg tobolky), přičemž se změří FEV₁ a sleduje SpO₂

Krok 5: Pacient inhaluje 160 mg (4 x 40 mg tobolky), přičemž se změří FEV₁ a sleduje SpO₂

Krok 6: 15 minut po podání zahajovací dávky se u pacienta změří FEV₁.

U pacientů s astmatem se může po provedení hodnocení zahajovací dávky vyskytnout mírný reverzibilní dočasný bronchospasmus, a proto by se měli pacienti sledovat, dokud se jejich hodnoty FEV₁ nevrátí k výchozím hodnotám.

Léčebný režim dávkování

Léčebný režim dávkování by se neměl předepisovat, dokud se neprovede vyhodnocení zahajovací dávky. Před zahájením léčby přípravkem Bronchitol musí pacient absolvovat a splnit vyhodnocení zahajovací dávky.

5–15 minut před každou dávkou Bronchitol je nutno podat bronchodilatátor.

Doporučená dávka přípravku Bronchitol je 400 mg dvakrát denně. To vyžaduje inhalaci obsahu deseti tobolek pomocí inhalátoru dvakrát denně.

Dávky by se měly užívat ráno a večer, přičemž večerní dávka by se měla užít 2–3 hodiny před spaním.

U pacientů, kteří užívají několik respiračních léků, se doporučuje toto pořadí:

1. Bronchodilatancium
2. Bronchitol
3. Fyzioterapie/cvičení
4. Dornáza alfa (je-li to vhodné)
5. Inhalační antibiotika (je-li to vhodné)

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U této populace není k dispozici dostatek údajů na podporu doporučení, zda upravit či neupravit dávkování.

Pacienti s poškozením ledvin nebo jater

Přípravek Bronchitol nebyl oficiálně studován u pacientů s poškozením funkce ledvin nebo jater. Dostupné údaje ze studií DPM-CF-301 a 302 naznačují, že u těchto populací pacientů není třeba upravovat dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let nebyla dosud stanovena. Stávající dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, avšak na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Bronchitol je určen pro perorální podání pomocí inhalátoru, který je součástí balení. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou, ani pomocí žádného jiného inhalátoru. Tobolky se nesmí polykat.

Každou tobolku je třeba vložit do přístroje zvlášť. Obsahy tobolek se inhalují pomocí inhalátoru jedním nebo dvěma vdechy. Po inhalaci se každá prázdná tobolka vyhodí před tím, než se do inhalátoru vloží další tobolka, se zachováním co možná nejmenší prodlevy mezi tobočkami.

Po jednom týdnu používání je nutné inhalátor vyměnit. Je-li potřeba inhalátor vyčistit, musíte se ujistit, že je přístroj prázdný, a poté je třeba jej umýt teplou vodou. Inhalátor se musí před dalším použitím nechat řádně vyschnout.

Podrobný návod, jak používat inhalátor, naleznete v příbalové informaci. Pacienti by měli být poučeni, aby si ho pečlivě přečetli.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Hyperreaktivita bronchů na inhalovaný mannitol (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperreaktivita na mannitol

Před zahájením léčebného dávkovacího režimu přípravku Bronchitol se musí pacienti sledovat s ohledem na hyperreaktivitu bronchů vůči inhalovanému mannitolu v průběhu hodnocení zahajovací dávky. Pokud není možné provést pacientovi spirometrii nebo provést vyhodnocení zahajovací dávky, nesmí se mu přípravek Bronchitol předepisovat. Pacientům s hyperreaktivitou se nesmí předepisovat léčebný dávkovací režim přípravku Bronchitol (viz bod 4.3). Pro sledování hyperreaktivitu bronchů platí obvyklá opatření (viz bod 4.2).

Pokud se u pacienta během vyhodnocení zahajovací dávky vyskytne kterýkoli z následujících stavů, považuje se pacient za hyperreaktivního vůči inhalovanému mannitolu a léčebný dávkovací režim se mu nesmí předepsat:

- $\geq 10\%$ pokles SpO_2 oproti výchozí hodnotě v kterémkoli okamžiku hodnocení,
- pokles FEV_1 oproti výchozí hodnotě je $\geq 20\%$ při kumulativní dávce 240 mg,
- FEV_1 na konci hodnocení poklesl o 20 až $< 50\%$ (oproti výchozí hodnotě) a nevrací se k hodnotám poklesu o méně než 20 % během 15 minut,
- FEV_1 na konci hodnocení poklesl o $\geq 50\%$ (oproti výchozí hodnotě).

Je-li podezření na hyperreaktivní reakci vyvolanou léčbou, mělo by se podávání přípravku Bronchitol ukončit.

Všichni pacienti musí být sledováni, dokud se jejich FEV_1 nevrátí k výchozím hodnotám.

Bronchospasmus

Při inhalaci léčivého přípravku může dojít k bronchospasmu. Bronchospasmus byl při podávání přípravku Bronchitol hlášen v klinických studiích dokonce i u pacientů, kteří nevykazovali hyperreaktivitu vůči zahajovací dávce inhalovaného mannitolu (viz bod 4.8). Bronchospasmus by se měl léčit bronchodilatanciem, či jak je z lékařského hlediska vhodné.

Existují-li důkazy o bronchospasmu vyvolaném léčbou, měl by lékař pečlivě zvážit, zda přínosy dalšího užívání přípravku Bronchitol převyšují rizika pro pacienta.

Všichni pacienti by měli být přibližně po šesti týdnech léčby přípravkem Bronchitol oficiálně znovu vyšetřeni za účelem vyhodnocení známek a příznaků naznačujících na bronchospasmus vyvolaný aktivní látkou. Existuje-li nejistota, mělo by se zopakovat hodnocení zahajovací dávky popsané v bodě 4.2.

Astma

Bezpečnost/účinnost přípravku Bronchitol u pacientů s astmatem nebyla oficiálně studována. Pacienti s astmatem se musí po podání zahajovací dávky přípravku Bronchitol pečlivě sledovat, zda u nich nedojde ke zhoršení známek a příznaků astmatu.

Pacienti musí být poučeni, že mají svému lékaři oznámit každé zhoršení známek a příznaků astmatu během léčebného užívání přípravku. Existují-li důkazy o bronchospasmu vyvolaném léčbou, měl by lékař pečlivě zvážit, zda přínosy dalšího užívání přípravku Bronchitol převyšují rizika pro pacienta. Bronchospasmus by se měl léčit bronchodilatanciem či jak je z lékařského hlediska vhodné.

Hemoptýza

Hemoptýza byla v klinických studiích s přípravkem Bronchitol hlášena často. Přípravek Bronchitol nebyl studován u pacientů s významnými epizodami hemoptýzy (> 60 ml) v předešlých třech měsících. V důsledku toho by se měli tyto pacienti pečlivě sledovat a podávání přípravku Bronchitol by se mělo v případě masivní hemoptýzy pozastavit. Za masivní/závažnou hemoptýzu se považuje:

- akutní krvácení ≥ 240 ml během 24 hodin,
- opakované krvácení ≥ 100 ml/den v několika po sobě jdoucích dnech.

Znovuzavedení či pozastavení podávání přípravku Bronchitol po menších epizodách hemoptýzy by se mělo zakládat na klinickém posouzení.

Kašel

Kašel byl v klinických studiích s přípravkem Bronchitol hlášen často (viz bod 4.8).

Pacienti by měli být zaškoleni v použití správné inhalační techniky během léčby a měli by být poučeni, že mají přetrvávající kašel při používání přípravku Bronchitol oznámit svému lékaři.

Poškození funkce plic

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla prokázána u pacientů s hodnotou FEV₁ nižší než 30 % předpokládané hodnoty (viz bod 5.1). Užívání přípravku Bronchitol se těmto pacientům nedoporučuje.

Bronchiectázie jiného původu než CF

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u pacientů s bronchiectáziemi jiného původu než CF stanovena. Proto se jim léčba přípravkem Bronchitol nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Formální studie interakcí nebyly provedeny.

Nicméně přípravek Bronchitol se v klinických studiích používal společně se standardními léky na cystickou fibrózu, jako jsou mukolytika, antibiotika (včetně tobramycinu a sodné soli kolistimetátu), bronchodilatancia, pankreatické enzymy, vitamíny, inhalační a systémové kortikosteroidy a analgetika.

O souběžném užívání hypertonického roztoku chloridu sodného s přípravkem Bronchitol nejsou žádné údaje, protože byl vyloučen z klinických hodnocení fáze 3.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání mannitolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky, co se týče reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jelikož účinky možné hyperreaktivity na matku a/nebo plod nejsou známy, mělo by se při předepisování přípravku Bronchitol těhotným ženám postupovat obezřetně. Podávání přípravku Bronchitol v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se mannitol vylučuje do mateřského mléka. Vylučování mannitolu do mléka nebylo u zvířat studováno. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Bronchitol pro ženu je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku Bronchitol.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility při podávání mannitolu. Studie reprodukce u zvířat při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Studie s perorálně podávaným mannitem však nenaznačují žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Bronchitol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Bronchitol byl hodnocen v klinických studiích zahrnujících více než 1200 pacientů. (Viz tabulka 1).

Vyhodnocení zahajovací dávky

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem při podávání přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky je kašel (2,9 % pacientů) (viz bod 4.4).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky je bronchospasmus (viz bod 4.4).

Léčebný režim dávkování

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je kašel (viz bod 4.4). Ten byl pozorován u 8,3 % pacientů v porovnání s 4,0 % pacientů v kontrolní skupině. Kašel, který vedl k ukončení léčby, se také vyskytoval často a byl pozorován u 4,0 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Bronchitol.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je hemoptýza. Podíl pacientů, u kterých se jako nežádoucí účinek vyskytla hemoptýza, činil 7,3 %, 3,3 % a 3,4 % u skupin léčených přípravkem Bronchitol ve studii 301, 302 a 303, oproti 3,4 %, 0 % a 5,6 % v kontrolních skupinách.

Podíl pacientů, kteří zaznamenali hemoptýzu, včetně hemoptýzy hlášené během exacerbace, byl 7,0 % u skupiny s mannitolem a 7,7% u kontrolní skupiny (viz bod 4.4).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku Bronchitol je založen na bezpečnostních údajích z klinických hodnocení fáze III (včetně údajů z vyhodnocení zahajovací dávky).

Četnosti jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($\geq 1/100\ 000$ až $< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků přípravku Bronchitol v klinických hodnoceních fáze 3 (vyhodnocení zahajovací dávky a/nebo léčebná fáze)		
Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	bacilonosič, bronchitida, bronchopneumonie, plicní infekce, orální kandidóza, faryngitida, stafylokoková infekce, infekce horních cest dýchacích
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, diabetes související s CF, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Časná insomnie, morbidní myšlenky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, hemoptýza, orofaryngeální bolest, sípání
	Méně časté	Produktivní kašel, podráždění v krku, astma,

		bronchospasmus, snížený usilovný výdechový objem, rinorea, dušnost, dysfonie, hyperventilace, obstrukční onemocnění dýchacích cest, kongesce dýchacích cest, sputum odlišně zbarvené, hypoxie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení po kašli, zvracení
	Méně časté	Nauzea, průjem, říhání, flatulence, refluxní choroba jícnu, glosodynie, nucení na zvracení, stomatitida, bolest horní poloviny břicha, aftózní stomatitida, odynofagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Akné, studený pot, pruritus, vyrážka, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku, artralgie, bolest zad, ztuhlost kloubů, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zhoršení stavu, hrudní diskomfort
	Méně časté	pyrexie, únava, onemocnění podobající se chřipce, bolest v kýle, malátnost, bolest na hrudi
Vyšetření	Méně časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, pozitivní test sputa na bakterie nebo plísňe

Nežádoucí účinky, které nastaly-pouze-při-vyhodnocení zahajovací dávky (MTT), jsou dehydratace, snížený usilovný výdechový objem, hypoxie, průjem, bolest v horní polovině břicha, aftózní stomatitida, odynofagie, bolest na hrudi a zvýšená alkalická fosfatáza v krvi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dvacet sedm (7,1 %) z 378 pacientů, kteří podstoupili toleranční test na mannitol (MTT) ve studii 301, 18 (5,3 %) z 341 pacientů ve studii 302 a 25 (5,1 %) ze 486 pacientů ve studii 303 mělo pozitivní MTT. Ve studii 301 byl celkově nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v průběhu testu MTT kašel u 20 (5,3 %) subjektů, dušnost/bronchospasmus u 7 (1,9 %) subjektů a nepříjemné pocity na hrudi u 6 (1,6 %) subjektů. Ve studii 302 byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v průběhu testu MTT kašel u 7 pacientů (2,1 %) a ve studii 303 byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem na MTT také kašel u 8 pacientů (1,6 %)

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

Zahajovací dávka (věk 6-17 let)

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem při podávání přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky u pediatrické populace byl kašel (4,8 % pacientů).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky u pediatrické populace je bronchospasmus.

Léčebný režim dávkování (věk 6-17 let)

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je kašel. Ten byl pozorován u 7,8 % pacientů v porovnání s 3,8 % pacientů v kontrolní skupině.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je hemoptýza.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků přípravku Bronchitol v klinických hodnoceních fáze 3 (vyhodnocení zahajovací dávky a/nebo léčebná fáze) – pediatrická populace (věk 6 až 17 let).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
--------------------------	---------	------------------

Psychiatrické poruchy	Méně časté	Časná insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrat'
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, zhoršení stavu, hemoptýza, orofaryngeální bolest, hrudní diskomfort, sípání, astma, produktivní kašel
	Méně časté	Bronchitida, bronchopneumonie, dysfonie, hyperventilace, sputum odlišně zbarvené, podráždění v krku, faryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchospasmus, dušnost, bolest na hrudi
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení, zvracení po kašli
	Méně časté	Nauzea, odynofagie, nucení na zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Pruritus, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Pyrexie
Vyšetření	Časté	Bakterie ve sputu

Nežádoucí účinky, které nastaly pouze při vyhodnocení zahajovací dávky (MTT), jsou bronchospasmus, bolest na hrudi, odynofagie a nucení na zvracení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Citlivé osoby mohou v případě předávkování inhalační cestou trpět bronchokonstrikcí. Objeví-li se kašel a bronchokonstrikce, měl by se pacientovi podat beta₂ agonista a v případě potřeby i kyslík.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky proti nachlazení a kašli, mukolytikum. ATC kód: R05CB16

Mechanismus účinku

Přípravek Bronchitol je inhalační hyperosmotický léčivý přípravek. Ačkoliv přesný mechanismus účinku není znám, inhalovaný mannitol může změnit viskoelastické vlastnosti hlenu, zvýšit hydrataci vrstvy periciliární tekutiny a přispět k zvýšenému odstraňování hlenu ze zadržovaných sekretů prostřednictvím mukociliární aktivity. Produktivní kašel může přispět k odstranění sputa.

Farmakodynamické účinky

V populaci ITT otevřené studie reakce na dávku, DPM-CF-202 činila průměrná (SD) procentuální změna FEV₁ u dávky 400 mg 8,75 (SD: 12,4) a -1,569 (SD: 9,0) u dávky 40 mg (p < 0,000 1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny tři 26týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované intervenční studie paralelních skupin fáze 3 (DPMCF301, DPM-CF-302 a DPM-CF-303), ve kterých bylo randomizováno 324 (DPM-CF-301) a 318 (DPM-CF-302) pacientů ve věku od 6 let výše v poměru 3:2 do skupiny s inhalací mannitolu 400 mg dvakrát denně nebo do kontrolní skupiny (inhalace mannitolu 50 mg dvakrát denně). Ve třetí studii (DPM-CF-303) bylo 423 dospělých pacientů randomizováno v poměru 1:1 do skupiny s inhalací mannitolu 400 mg dvakrát denně nebo do kontrolní skupiny. Dvacet sedm (7,1 %) z 378 pacientů, kteří podstoupili test snášenlivosti mannitolu (MTT) ve studii 301, 18 (5,3 %) ze 341 pacientů ve studii 302, a 25 z 486 pacientů (5,1 %) ve studii 303 mělo pozitivní MTT, který byl definován buď jako 1) pokles $FEV_1 > 20\%$ oproti výchozí hodnotě uprostřed testu (krok 4), nebo 2) pokles $FEV_1 > 20\%$ oproti výchozí hodnotě na konci testu, který se neupravil na $< 20\%$ během 15 minut, nebo 3) pokles $FEV_1 > 50\%$ oproti výchozí hodnotě na konci testu (krok 6), nebo 4) pokles SpO_2 na $< 89\%$ během procedury. Další 2,8 % ($n = 34$) pacientů z těchto tří studií test MTT nedokončila a nebyla randomizována.

Průměrný (SD) výchozí procentuální předpokládaný FEV_1 ve studii DPM-CF-301 (populace ke stanovení bezpečnosti, $n = 295$) činil 62,4 (SD: 16,45) ve skupině s mannitolem a 61,4 (SD:16,13) v kontrolní skupině. U studie DPM-CF-302 ($n = 305$) byly tyto hodnoty následující: 65,24 (SD:13,90) a 64,35 (SD:15,29). Ve studii DPM-CF-303 ($n = 423$) byl výchozí procentuální předpokládaný FEV_1 63,17 (SD: 15,15) a 62,98 (SD: 13,65). Ve studii DPM-CF-301 tvořili dospělí jedinci 64,4 % populace pacientů, zatímco ve studii DPM-CF-302 představovali 49,5 %. Studie DPM-CF-303 zahrnovala pouze dospělé pacienty. Padesát pět procent pacientů ve studii DPM-CF-301 užívalo rhDNázu, zatímco ve studii DPM-CF-302 tento počet činil 75 % a ve studii DPMCF-303 tento počet činil 67,6 %. Procento pacientů užívajících inhalační antibiotika činilo 55 % ve studii DPM-CF-301, 56 % ve studii DPM-CF-302 a 52 % ve studii DPMCF-303. Souběžné podávání hypertonického roztoku chloridu sodného nebylo v těchto studiích povoleno.

Předem stanovený primární cílový parametr, tj. změna FEV_1 (ml) oproti výchozí hodnotě u modifikované ITT populace (mITT) ($n = 269$ ve studii DPM-CF-301, $n = 297$ ve studii DPM-CF-302 a $n = 423$ ve studii DPMCF-303) ve srovnání s kontrolou během období 26 týdnů, je uveden v tabulce 3 spolu s hodnotou FEV_1 , vyjádřenou jako absolutní a relativní změna procentuální předpokládané hodnoty.

Tabulka 3 – Změna FEV_1 oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů v mITT populaci a populaci dospělých

Odhad velikosti účinku						
DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303		
FEV_1 (95 % CI)	p- hodn ota	FEV_1 (95 % CI)	p-hodnota	FEV_1 (95% CI)	p-hodnota	
Celková populace						
n = 269		n = 297		n = 423		
Absolutní hodnota v ml	94,5 (46,2; 142,7)	< 0,001	54,1 (-1,97; 110,3)	0,059	54 (8; 100)	0,020
Absolutní změna % předpokládaná	2,4 (0,9; 3,9)	0,001	1,9 (-0,02; 3,8)	0,052	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Relativní změna % předpokládaná	3,5 (1,0; 6,1)	0,007	3,6 (0,3; 6,9)	0,033	2,3 (0,3; 4,2)	0,024
Populace dospělých						
n = 171		n = 144		n = 423		

Absolutní hodnota v ml	108,5 (47,6; 169,4)	< 0,001	85,9 (4,6; 167,3)	0,038	54 (8; 100)	0,020
Absolutní změna % předpokládaná	2,7 (0,9; 4,5)	0,004	2,3 (-0,4; 5,1)	0,095	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Relativní změna % předpokládaná	4,3 (1,1; 7,5)	0,008	5,0 (0,2; 9,8)	0,040	2,3 (0,3; 4,2)	0,024

Poznámka: U těchto tří studií existovaly určité rozdíly v metodách analýzy. U studie DPM-CF-303 byla imputace chybějících dat prováděna s využitím přístupu BOCF (baseline observation carried forward), zatímco u studie DPM-CF-301 a DPM-CF-302 nebyla provedena imputace.

Léčebný účinek přípravku Bronchitol na FEV₁ byl méně zřejmý v podskupině pacientů, které byla souběžně podávána rhDNÁza. U pacientů užívajících rhDNÁzu ve studii 301 činila předpokládaná relativní procentuální změna hodnoty FEV₁ oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů léčby 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). U pacientů, kteří rhDNÁzu neužívali, činila relativní změna 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). Ve studii 302 činila relativní změna (95 % CI) u pacientů užívajících rhDNÁzu 3,21 (-0,61, 7,03) a u neužívajících 4,73 (-1,93, 11,40). Ve studii 303 byla relativní změna (95 % CI) u pacientů užívajících rhDNÁzu 1,30 (-0,91; 3,51), a u pacientů neužívajících rhDNÁzu 4,45 (0,52; 8,38).

Studie 303 neprokázala vyšší léčebný účinek přípravku Bronchitol na FEV₁ pro pacientky, u nichž může být průběh základní choroby cystické fibrózy horší než u mužů z důvodů, které doposud nejsou zcela pochopeny. U pacientek byla upravená průměrná změna FEV₁ 27 ml pro Bronchitol a 44 ml pro kontrolní skupinu, což naznačuje potenciálně nižší prospěch z hlediska plicní funkce při užívání přípravku Bronchitol v porovnání s kontrolou, přestože rozdíl nebyl statisticky významný (p=0,480).

Počet subjektů s alespoň jednou plicní exacerbací, jak ji definuje protokol (PDPE, definována přítomností nejméně 4 příznaků a známek plus podáním nitrožilních antibiotik), činil ve studii 301 (populace ITT) 18,1 % u skupiny s mannitolem a 28 % u kontrolní skupiny. Ve studii 302 mělo PDPE 15,2 % subjektů ve skupině s mannitolem a 19 % v kontrolní skupině. Ve studii 303 mělo PDPE 13,4% subjektů ve skupině s mannitolem a 13,6 % v kontrolní skupině.

Odhadovaný účinek léčby (průměrná změna a 95 % CI oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů v populaci mITT) na hodnotu FVC byl 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) ve studii 301 a 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) ve studii 302 a 40 ml (95 % CI: -12, 92) ve studii 303.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz oddíl 4.2).

Předpokládaná relativní procentuální hodnota FEV₁ se v případě dětí (ve věku od 6 do 11 let) během 26 týdnů (p = 0,892 a 0,104) ve studii DPM-CF-301 v porovnání s kontrolou zlepšila o 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, n = 43) a ve studii DPM-CF-302 o 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, n = 59).

U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) se předpokládaná relativní procentuální hodnota FEV₁ v porovnání s kontrolou zlepšila během 26 týdnů (p = 0,245 a 0,888) o 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, n = 55) ve studii DPM-CF-301 a 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, n = 94) ve studii DPM-CF-302.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve studii s 18 zdravými mužskými dospělými dobrovolníky činila absolutní biologická dostupnost mannitolu ve formě prášku k inhalaci v porovnání s mannitolem podávaným nitrožilně 0,59 % ± 0,15. Rychlost a rozsah absorpce mannitolu po inhalačním podání byly velmi podobné hodnotám pozorovaným po perorálním podání. T_{max} po inhalačním podání činila 1,5 ± 0,5 hodin.

Ve studii 9 pacientů s cystickou fibrózou (6 dospělých, 3 dospívající), kteří užívali inhalačně 400 mg mannitolu v jedné dávce (den 1), a poté dvakrát denně po celkem 7 dní (dny 2–7), se farmakokinetické parametry u dospělých a dospívajících podobaly, s výjimkou delšího průměrného zdánlivého terminálního poločasu u dospívajících (den 1 = 7,29 hodin, den 7 = 6,52 hodin) v porovnání s dospělými (den 1 = 6,10 hodin, den 7 = 5,42 hodin). Celkově ukázalo porovnání AUC mezi dnem 1 a dnem 7 nezávislost farmakokinetiky na čase, svědčící o linearitě při úrovni dávky podávané v této studii.

Biotransformace

Malé procento systémově vstřebaného mannitolu je v játrech metabolizováno na glykogen a oxid uhličitý. Studie na potkanech, myších a lidech prokázaly, že mannitol nemá toxické metabolity. Metabolická dráha inhalovaného mannitolu nebyla ve farmakokinetických studiích zkoumána.

Distribuce v organismu

Studie ukládání v plicích prokázaly, že se v plicích ukládá 24,7 % inhalovaného mannitolu, čímž potvrdily jeho distribuci do cílového orgánu. Neklinické toxikologické studie naznačují, že mannitol inhalovaný do plic se vstřebává do krevního řečiště, přičemž maximální dosažená koncentrace v séru se objevuje za 1 hodinu. Neexistují žádné důkazy o tom, že by se mannitol v organismu akumuloval, a proto nebyla distribuce inhalovaného mannitolu ve studiích FK zkoumána.

Eliminace z organismu

Kumulativní množství mannitolu vyloučeného do moči za 24hodinové období sběru bylo u inhalovaného (55 %) a perorálního (54 %) mannitolu podobné. Podává-li se mannitol nitrožilně, vylučuje se z velké části nezměněný glomerulární filtrací a během 24 hodin se v moči vyloučí 87 % dávky. Průměrný terminální poločas u dospělých činil přibližně 4 až 5 hodin ze séra a přibližně 3,66 hodin z moči.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let nebyla dosud stanovena.

Omezené údaje, které jsou u dospívajících ve věku 12 až 17 let k dispozici, naznačují, že farmakokinetické parametry inhalovaného mannitolu jsou podobné jako u populace dospělých. Pro děti mladší 12 let nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U samců potkanů byl po 13 týdnech podávání inhalovaného mannitolu pozorován zvýšený počet lymfocytů kolujících v krvi a plasmocytóza mandibulárních lymfatických uzlin při dávkách větších než 9,3násobek maximální dávky. Zvýšený počet lymfocytů se nacházel v rozmezí historických kontrolních hodnot, nezvyšoval se a byl v zásadě vyřešen ukončením in-life fáze studie a následným skončením léčby. U žádného jiného druhu nebyl tento účinek zaznamenán a nevedl ke klinickým příznakům.

U psů byl pozorován zvýšený výskyt kašle jak během, tak ihned po podání dávky při inhalačním podání nízké a vysoké dávky mannitolu. Při více než 13násobku maximální léčebné dávky se neobjevil žádný nežádoucí účinek související s léčbou.

Při analýze mannitolu standardní sadou testů genotoxicity nebyly odhaleny žádné mutagenní nebo genotoxické účinky.

V testu se separovaným hovězím okem a při aplikaci mannitolu do očí králíka se prokázalo, že mannitol není dráždivý.

Při podávání mannitolu ($\leq 5\%$) v potravě myším a potkanům po dobu 2 let nebyly pozorovány žádné důkazy karcinogenity. Studie karcinogenity při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny.

Studie reprodukční a vývojové toxicity při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Nicméně studie provedené s mannitem podávaným jinými cestami neukázaly žádný účinek na přežití plodu u myší, potkanů a křečků a na vývoj embrya a plodu u potkanů a králíků.

Studie reprodukce u zvířat při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Nicméně studie provedené s perorálně podávaným mannitem neukázaly žádné teratogenní účinky u myši či potkanů při dávkách až 1,6 g/kg ani u křečků při 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Inhalátor a jeho víčko vyhodte po 1 týdnu používání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Skladujte v originálním blistru, aby byly chráněny před vlhkostí. Tobolky z něho vyjímajte až těsně před použitím.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové/polyamidové/PVC/hliníkové blistry. Krabičky obsahující 10 tobolek pro zahajovací dávku nebo 280 tobolek pro léčebné použití.

Krabička se zahajovací dávkou obsahuje 1 blister (s 10 tobočkami) a jeden inhalátor.

Krabička k dvoutýdenní léčbě obsahuje 28 blisterů (každý s 10 tobočkami) a dva inhalátory.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/760/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. dubna 2012

Datum posledního prodloužení: 11. ledna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.02.2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.