

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Bronchitol 40 mg inhalációs por, kemény kapszula

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

40 mg mannit kemény kapszulánként.

Az átlagos belélegezhető adag 32,2 mg kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Inhalációs por, kemény kapszula.

Tiszta, színtelen, „PXS 40 mg” jelzéssel ellátott és fehér vagy majdnem fehér port tartalmazó kemény kapszula.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Bronchitol a cysticus fibrosis (CF) kezelésére a 18 éves és annál idősebb felnőttek számára javallott, a legjobb standard kezeléshez adott kiegészítő terápiaként.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

#### *Az első adag értékelése*

A Bronchitol-kezelés elkezdése előtt minden betegnél fel kell becsülni az első adag alkalmazása alatt belélegzett mannitra adott, fokozott bronchialis válaszreakciót (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A beteg első Bronchitol adagját olyan tapasztalt orvos vagy más egészségügyi szakember felügyelete és folyamatos ellenőrzése mellett kell beadni, aki megfelelő képzettséggel és felszereléssel rendelkezik a spirometias vizsgálat elvégzésére, oxigénszaturáció (SpO<sub>2</sub>) ellenőrzésére és az akut bronchospasmus kezelésére (lásd 4.4 és 4.8 pont), ideértve az újraélesztéshez szükséges felszerelés megfelelő használatát is.

Az első adag előtt 5–15 perccel, de a kiindulási FEV<sub>1</sub> és SpO<sub>2</sub> (a vér oxigénszaturációja) mérése után a betegnek előzetesen bronchodilatátort kell kapnia. Minden FEV<sub>1</sub>-mérést és SpO<sub>2</sub>-ellenőrzést 60 másodperccel az adag belélegzése után kell elvégezni.

Az első adag értékelése alatt fontos betanítani a betegnek a helyes inhalációs technikát.

Az első adag értékelését a következő lépések szerint kell elvégezni:

1. lépés: a betegek kiindulási FEV<sub>1</sub>- és SpO<sub>2</sub>-értékét az első adag előtt meg kell mérni
2. lépés: a betegnek 40 mg-ot (1 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie, és az SpO<sub>2</sub>-t ellenőrizni kell
3. lépés: a betegnek 80 mg-ot (2 × 40 mg-os kapszulát) kell belélegeznie és az SpO<sub>2</sub>-t ellenőrizni kell

4. lépés: a betegnek 120 mg-ot ( $3 \times 40$  mg-os kapszulát) kell belélegeznie, a FEV<sub>1</sub>-et meg kell mérni, és az SpO<sub>2</sub>-t ellenőrizni kell
5. lépés: a betegnek 160 mg-ot ( $4 \times 40$  mg-os kapszulát) kell belélegeznie, a FEV<sub>1</sub>-et meg kell mérni, és az SpO<sub>2</sub>-t ellenőrizni kell
6. lépés: a beteg FEV<sub>1</sub>-értékét az első adag után 15 perccel meg kell mérni.

Az asthmás betegeknek reverzibilis, átmeneti, enyhe bronchospasmus jelentkezhet, miután átestek az első adag meghatározásán, ezért minden beteget megfigyelés alatt kell tartani, amíg a FEV<sub>1</sub>-érték vissza nem áll a kiindulási szintre.

#### *Terápiás adagolási rend*

A terápiás adagolási rendet csak az első adag értékelése után szabad előírni. A beteg Bronchitol-kezelése előtt be kell adni neki egy kezdeti adagot és meg kell győződni róla, hogy megfelelően reagál rá.

Minden egyes Bronchitol-dózis előtt 5–15 perccel hörgőtágítót kell alkalmazni.

A Bronchitol ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg. Ehhez tíz kapszula tartalmának belélegzése szükséges, naponta kétszer, az inhalátor készüléken keresztül.

Az adagokat reggel és este kell alkalmazni, az esti adagot 2-3 órával lefekvés előtt.

Több légzésterápiában is részesülő betegek esetében az ajánlott sorrend a következő:

1. Bronchodilatátor
2. Bronchitol
3. Fizioterápia/torna
4. Dornáz-alfa (ha kap a beteg)
5. Inhalációs antibiotikumok (ha kap a beteg)

#### Speciális betegpopulációk

##### *Idősek betegek ( $\geq 65$ év)*

Erre a populációra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely alapján javasolni lehetne az adag módosítását, illetve el lehetne vetni az adag módosítását.

##### *Beszűkült vese- vagy májműködés*

A Bronchitol-t beszűkült vese- vagy májműködésben szenvedő betegeknek formálisan nem vizsgálták. A DPM-CF-301 és 302 vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy ezeknél a betegpopulációknál nincs szükség az adag módosítására.

##### *Gyermekek és serdülők*

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát 6–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát a 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A Bronchitol-t belélegzés útján kell alkalmazni a csomagban lévő inhalátorral. Más úton vagy más inhalációs készülékkel nem szabad beadni. A kapszulákat tilos lenyelni.

Mind egyik kapszulát külön kell betölteni a készülékbe. A kapszulák tartalmát az inhalátor készüléken keresztül kell belélegezni egy vagy két belélegzéssel. A belélegzés után az üres kapszulát a következő kapszulának az inhalátor készülékbe való minél gyorsabb behelyezése előtt el kell dobni.

Az inhalátor készüléket egy hét használat után ki kell cserélni. Ha az inhalátort meg kell tisztítani, meg kell győződni arról, hogy a készülék üres, majd meleg vízzel ki kell mosni, és újbóli használata előtt hagyni kell a levegőn alaposan megszáradni.

Az inhalátor használatával kapcsolatosan további utasítások a betegtájékoztató végén találhatóak.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

Fokozott bronchialis válaszreakció a belélegzett mannitra (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### A mannitra adott fokozott válaszreakció

Mielőtt terápiás dózisban ír fel Bronchitol, figyelje meg, hogy a betegnél nem lép-e fel túlzott reakció a hörgőkben a belélegzett mannitra az első adag értékelése során. Ha a beteg légzésfunkcióját nem lehet megvizsgálni vagy nem lehet elvégezni az első adag értékelését, nem szabad Bronchitol felírni. Túlérzékeny betegeknek nem szabad terápiás dózisban felírni Bronchitol (lásd a 4.3. fejezetet). Tartsa be a hörgő-túlérzékenység vizsgálata során szokásosan alkalmazott óvintézkedéseket (lásd a 4.2. fejezetet).

A beteg túlérzékeny a belélegzett mannitra és nem szabad neki terápiás dózist felírni, ha az első adag értékelése során a következők bármelyike fellép:

- a meghatározás bármely időpontjában az SpO<sub>2</sub>-érték 10%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenése a kiindulási értékhez képest;
- A FEV<sub>1</sub>-érték csökkenése 240 mg-os kumulatív dózis esetében a kiindulási értékhez képest 20% vagy annál nagyobb;
- A FEV<sub>1</sub>-érték a meghatározás végén 20% - < 50%-ot csökkent (a kiindulási értékhez képest) és 15 percen belül nem áll vissza < 20%-ra;
- A FEV<sub>1</sub>-érték csökkenése a meghatározás végén 50%-os vagy annál nagyobb mértékű (a kiindulási értékhez képest).

Ha egy a kezelés által kiváltott fokozott válaszreakcióra van gyanú, akkor a Bronchitol alkalmazását meg kell szakítani.

Minden beteget monitorozni kell, amíg a FEV<sub>1</sub> vissza nem tér a kiindulási szintre.

#### Bronchospasmus

A bronchospasmus a gyógyszer belélegzése következtében jelentkezhet, és a klinikai vizsgálatokban a Bronchitol esetében még olyan betegeknél is jelentették, akiknél nem jelentkezett fokozott válaszreakció a belélegzett mannit első adagjára (lásd 4.8 pont). A bronchospasmust bronchodilatátorral vagy más, orvosi szempontból megfelelő módon kell kezelni.

Ha a terápia által kiváltott bronchospasmusra van bizonyíték, a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell, hogy az adott beteg esetében a Bronchitol további alkalmazásának előnyei felülmúlják-e a kockázatokat.

Megközelítőleg hathetes Bronchitol-kezelés után minden beteget az előírásoknak megfelelően felül kell vizsgálni, és keresni kell az aktív anyag által kiváltott bronchospasmusra utaló panaszokat és tüneteket. Bizonytalanság esetén az első adag a 4.2 pontban leírt kiértékelését meg kell ismételni.

#### Asthma

A Bronchitol biztonságosságát/hatásosságát asthmás betegeknél formálisan nem vizsgálták. Az asthmás betegek esetében a Bronchitol az első adagjának alkalmazása után gondosan figyelemmel kell követni, hogy az asthmás panaszok és tünetek nem súlyosbodnak-e.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a terápiás alkalmazás alatt jelentsék kezelőorvosuknak az asthma jeleinek és tüneteinek súlyosbodását. Ha a terápia által kiváltott bronchospasmusra van bizonyíték, a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell, hogy az adott beteg esetében a Bronchitol további alkalmazásának előnyei felülmúlják-e a kockázatokat. A bronchospasmust bronchodilatátorral vagy más, orvosi szempontból megfelelő módon kell kezelni.

#### Haemoptoe

A Bronchitol-lal végzett klinikai vizsgálatokban gyakran jelentettek haemoptoét. A Bronchitol-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik kórtörténetében az előző három hónapban jelentős (> 60 ml) haemoptoe epizódok voltak. Ennek következtében ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell, és erős haemoptoe esetén számukra nem szabad Bronchitol-t adni. A következő eseteket tekintik erős haemoptoéknak:

- akut vérzés,  $\geq 240$  ml egy 24 órás időszakban
- visszatérő vérzés  $\geq 100$  ml/nap több napon keresztül

A Bronchitol kisebb haemoptoés epizódokat követő újbóli alkalmazásáról vagy alkalmazásának megszakításáról a klinikum alapján kell dönteni.

#### Köhögés

A Bronchitol alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálatokban gyakran jelentettek köhögést (lásd 4.8 pont). A betegeknek a kezelés alatt be kell tanítani az inhalátor helyes használatának technikáját, és azt kell nekik tanácsolni, hogy jelentsék kezelőorvosuknak, ha a Bronchitol alkalmazása állandó köhögéssel társul.

#### Beszűkült légzésfunkció

A biztonságosságot és a hatásosságot nem igazolták az előrejelzett érték 30%-ánál kisebb FEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegek esetén (lásd 5.1 pont). A Bronchitol alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

#### Nem cysticus fibrosis bronchiectasia

A hatásosságot és a biztonságosságot a nem cysticus fibrosis bronchiectasiában szenvedő betegeknél nem igazolták. A Bronchitol-kezelés ezért nem javallott.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Formális interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Klinikai vizsgálatok során azonban a cysticus fibrosis standard kezeléséhez használt gyógyszerekkel, például mucolyticumokkal, antibiotikumokkal (ideértve a tobramicint és kolisztimetát-nátriumot), bronchodilatátorokkal, hasnyálmirigy-enzimekkel, vitaminokkal, inhalációs és szisztémás kortikoszteroidokkal, illetve analgetikumokkal együtt alkalmaztak Bronchitol-t.

Nincsenek adatok a hipertóniás sóoldat és a Bronchitol egyidejű alkalmazásáról, mivel ezt kizárták a fázis III vizsgálatokból.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A manit terhes nők esetén történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Mivel egy esetleges fokozott válaszreakciónak az anyára és/vagy a magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek, a Bronchitol terhes nőknek csak gondos mérlegelés után írható fel. A Bronchitol alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a manit kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A manit tejben való kiválasztódását állatokon nem tanulmányozták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Bronchitol alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a

Bronchitol-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a Bronchitol-terápia előnyét a nőre nézve.

#### Termékenység

A mannitra nézve nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a termékenységet illetően. Az állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat belélegzett mannittal. A szájon át beadott mannittal végzett vizsgálatok azonban nem jelezték, hogy a mannit hatással lenne a termékenységre (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Bronchitol nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Bronchitol biztonságossági profilját több mint 1200 beteggel végzett klinikai vizsgálatokban értékelték. (Lásd 1. táblázat).

##### Az első adag értékelése

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés (a betegek 2,9%-a esetében) (lásd 4.4 pont).

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a bronchospasmus (lásd 4.4 pont).

##### Terápiás adagolási rend

A Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés (lásd 4.4 pont). Ezt a betegek 8,3%-nál figyelték meg, a kontroll-kar betegeinek 4,0%-ához képest. Szintén gyakran észleltek olyan köhögést, amely a kezelés megszüntetéséhez vezetett – ezt a betegek 4,0%-ánál figyelték meg a Bronchitol kezelési karon.

A Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a haemoptoe. A 301-es, 302-es valamint 303-as vizsgálatokban azon betegek aránya, akiknél a haemoptoe mint mellékhatás jelentkezett, 7,3%, 3,3% valamint 3,4% volt a Bronchitol-karokon, illetve 3,4%, 0% valamint 5,6% volt a kontroll-karokon. Azoknak a pácienseknek az aránya, akiknél haemoptoét tapasztaltak, beleértve az exacerbatio alatti haemoptoét is, 7,0% volt a mannit-karon, míg 7,7% volt a kontroll karon (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Bronchitol biztonságossági profilja a fázis III klinikai vizsgálatok biztonságossági adatain alapul (beleértve az első adag értékeléséből származó adatokat is).

A gyakoriságok meghatározása:

nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\geq 1/100\ 000 - < 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A Bronchitol mellékhatásainak gyakorisága a fázis III vizsgálatokban (első adag értékelése és/vagy kezelési fázis)		
Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Bakteriális betegség hordozója, Bronchitis, Bronchopneumonia, Tüdőfertőzés, Oralis candidiasis, Pharyngitis, Staphylococcus-fertőzés, Felső légúti fertőzés

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy, Cysticus fibrosissal összefüggő diabetes, Dehidráció
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Elalvási zavar, Morbid gondolatok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés, Haemoptoe, Pharyngolaryngealis fájdalom, Sípoló légzés
	Nem gyakori	Produktív köhögés, Torokirritáció, Asthma, Bronchospasmus, Csökkent erőltetett kilégzési térfogat, Orrfolyás, Dyspnoe, Dysphonia, Hiperventilláció, Obstruktív légúti betegség, Légúti pangás, Elszíneződött köpet, Hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés utáni hányás, Hányás
	Nem gyakori	Hányinger, Hasmenés, Böfögés, Flatulentia, Gastrooesophagealis reflux betegség, Glossodynia, Öklendezés, Stomatitis, Felhasi fájdalom, Aphthás stomatitis, Odynophagia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Acne, Hideg veríték, Pruritus, Kiütés, Viszkető kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Musculoskeletalis mellkasi fájdalom, Arthralgia, Hátfájás, Ízületi merevség, Musculoskeletalis fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Vizelet-inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Súlyosbodó állapot, Mellkasi diszkomfort
	Nem gyakori	Pyrexia, Fáradtság, Influenzaszerű betegség, Sérvfájdalom, Rossz közérzet, Mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben, Köpet baktérium- vagy gombavizsgálata pozitív

A csak az első adag értékelésénél (MTT) előforduló mellékhatások a dehidratáció, az erőltetett kilégzési térfogat csökkenése, hypoxia, hasmenés, a has felső részének fájdalma, aphthás stomatitis, odynophagia, mellkasi fájdalom és az alkalikus foszfataz emelkedett szintje a vérben.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A 301-es vizsgálatba bevont, a mannitolancia-teszten (MTT) részt vett 378 beteg közül huszonhét (7,1%), a 302-es vizsgálatba bevont 341 beteg közül 18 (5,3%) valamint a 303-as vizsgálatba bevont 486 beteg közül 25 (5,1%) pozitív mannitolancia-teszttel (MTT) rendelkezett. A 301-es vizsgálatban az MTT során jelentett leggyakoribb mellékhatások a 20 betegnél előfordult köhögés (5,3%), a 7 betegnél előfordult sípoló légzés/bronchospasmus (1,9%) és a 6 betegnél előfordult mellkasi diszkomfort (1,6%) voltak. A 302-es vizsgálatban az MTT során hét betegnél a leggyakoribb mellékhatás a köhögés volt (2,1%), míg a 303-as vizsgálatnál az MTT során a leggyakoribb mellékhatásként nyolc betegnél (1,6%) jelentkezett szintén a köhögés.

#### Gyermekek és serdülők (6–17 évesek)

A gyermekek esetében jelentkező mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló a felnőttek esetében megfigyelttel.

#### *Az első adag (6-17 évesek)*

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a gyermekpopuláció esetében a köhögés (a betegek 4,8%-a esetében).

Az első adag értékelése alatt a Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a gyermekpopuláció esetében a bronchospasmus.

### Terápiás adagolási rend (6-17 évesek)

A Bronchitol alkalmazásához társuló leggyakrabban megfigyelt mellékhatás a köhögés. Ezt a betegek 7,8% -ánál figyelték meg, a kontroll-kar betegeinek 3,8%-ához képest.

A Bronchitol alkalmazásához társuló legfontosabb mellékhatás a haemoptoe.

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Elalvási zavar
Idegrendszer	Gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés
A fül és az egyensúly érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Fülfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés, Súlyosbodott állapot, Haemoptoe, Oropharyngealis fájdalom, Mellkasi diszkomfort, Sípoló légzés, Asthma, Produktív köhögés
	Nem gyakori	Bronchitis, Bronchopneumonia, Dysphonia, Hiperventilláció, Elszíneződött köpet, Torokirritáció, Pharyngitis, Felső légúti fertőzés, Bronchospasmus, Dyspnoe, Mellkasi fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányás, Köhögés utáni hányás
	Nem gyakori	Hányinger, Odynophagia, Öklendezés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Pruritus, Viszkető kiütés
A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Vizelet-inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Pyrexia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Köpetben kimutatott baktérium

A csak az adagolás-bevezetésénél (MTT) fellépett mellékhatások a bronchospasmus, mellkasi fájdalom, odynophagia és hányinger.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ( Postafiók 450 H-1372 Budapest Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu) )

## 4.9 Túladagolás

Inhalációs túladagolás esetén a fogékony személyek hörgőszűkületet szenvedhetnek. Túlzott köhögés és hörgőszűkület előfordulása esetén béta-2-agonistát kell adni, és szükség esetén oxigént.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok



Farmakoterápiás csoport: Köhögés- és megfázás elleni készítmények, nyákoldók. ATC kód: R05CB16

### Hatásmechanizmus

A Bronchitol egy inhalációs hiperozmotikus gyógyszer. Noha a pontos hatásmechanizmus ismeretlen, a belélegzett mannit megváltoztathatja a nyák viscoelasticus tulajdonságait, fokozhatja a periciliaris folyadékréteg hidratációját és a mucociliaris tevékenységen és köpetürítéssel járó köhögésen keresztül hozzájárulhat a retineálódott szekrétumok nyákkal történő fokozott ürítéséhez. A produktív köhögés hozzájárulhat a nyák tisztulásához.

### Farmakodinámiás hatások

Egy nyílt elrendezésű, dózis-hatás vizsgálat, a DPM-CF-202 számú vizsgálat kezelni szándékozott (ITT)-populációjában a FEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkező átlagos (SD) százalékváltozás a 400 mg-os adag esetében 8,75 (SD: 12,4) és a 40 mg-os adag esetében -1,569 (SD: 9,0) volt (p < 0,0001).

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három fázis III, 26 hetes, kettős-vak, randomizált, párhuzamos karú, kontrolllos, intervenciós vizsgálatot (DPM-CF-301, DPM-CF-302 és DPM-CF-303) végeztek el, amelyben 324 (DPM-CF-301) és 318 (DPM-CF-302) hatéves és annál idősebb beteget randomizáltak 3:2 arányban naponta kétszer belélegzett 400 mg mannitra vagy kontrollra (50 mg belélegzett mannit naponta kétszer). A harmadik vizsgálatban (DPM-CF-303) 423 felnőtt beteget randomizáltak 1:1 arányban naponta kétszer belélegzett 400 mg mannitra vagy kontrollra. A 301-es vizsgálatba bevont 378, mannittolerancia-tesztnak (MTT) alávetett beteg közül 27 (7,1%) a 302-es vizsgálatba bevont 341 beteg közül 18 (5,3%), a 303-as vizsgálat 486 betege közül pedig 25 (5,1%) rendelkezett pozitív mannittolerancia-teszttel (MTT), amely a következő módokon volt meghatározva: (1) a FEV<sub>1</sub> 20%-osnál nagyobb mértékű csökkenése a kiindulási értékhez képest a középpontnál (4. lépés), vagy (2) a kiindulási értékhez képest 20%-osnál nagyobb mértékű csökkenés a vizsgálat végén, amely nem állt vissza kevesebb mint 20%-ra 15 percen belül, vagy (3) akiknek a FEV<sub>1</sub>-értéke több mint 50%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a vizsgálat végén (6. lépés), vagy (4) akiknek az SpO<sub>2</sub>-értéke 89% alá esett az eljárás alatt. A három vizsgálatból együttesen a betegek további 2,84%-ának (n = 34) hiányos MTT-je volt, és nem kerültek randomizálásra.

A DPM-CF-301 vizsgálatban várható átlagos (SD) kiindulási FEV<sub>1</sub>-százalék (biztonsági populáció, N = 295) 62,4 (SD:16,45) volt a mannit-csoportban, és 61,4 (SD:16,13) a kontroll-csoportban. Ezek az adatok a DPM-CF-302 (N = 305) vizsgálat esetében a következők: 65,24 (SD:13,90) és 64,35 (SD:15,29). A DPM-CF-303 vizsgálatban (N=423) a kezdeti FEV<sub>1</sub>-arányt 63,17-re becsülték (SD: 15,15) valamint 62,98-ra (SD: 13,65). A DPM-CF-301 vizsgálatban a betegpopuláció 64,4%-a felnőtt volt, míg a DPM-CF-302 vizsgálat esetében ez az adat 49,5% volt. A DPM-CF-303 egy teljesen felnőtt betegeken végzett vizsgálat volt. A betegek 55%-a rhDNáz-t kapott a DPM-CF-301 vizsgálatban, míg a DPM-CF-302 vizsgálat esetében ez a szám 75% volt; a DPM-CF-303 esetében pedig 67,6%. Az inhalációs antibiotikumot kapó betegek aránya a DPM-CF-301 vizsgálatban 55% volt, a DPM-CF-302 vizsgálatban 56%, a DPM-CF-303 vizsgálatban pedig 52%. Ezekben a vizsgálatokban a hypertoniás sóoldattal történő együttes alkalmazás nem volt engedélyezett.

Az előre megadott elsődleges végpont – azaz a FEV<sub>1</sub>-érték (ml) változása a kiindulási értékhez képest a módosított ITT-populációban (mITT) (a DPM-CF-301, a DPM-CF-302 és a DPM-CF-303 vizsgálatban n = 269, 297, illetve 423), a kontroll-csoporttal összehasonlítva a 26 hetes időszak alatt a 3. táblázatban szerepel, mellette a FEV<sub>1</sub> várható abszolút és relatív %-os változása is feltüntetésre került.

3. táblázat – A FEV<sub>1</sub> változása a kiindulási értékhez képest a 26 hét alatt a mITT- és a felnőtt populációban

Becsült hatásméret		
DPM-CF-301	DPM-CF-302	DPM-CF-303

	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-érték</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-érték</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-érték</b>
<b>Teljes populáció</b>						
	<b>N=269</b>		<b>N=297</b>		<b>N=423</b>	
<b>Abszolút érték ml-ben</b>	<b>94,5</b> (46,2, 142,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>54,1</b> (-1,97, 110,3)	<b>0,059</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Abszolút várható %</b>	<b>2,4</b> (0,9, 3,9)	<b>0,001</b>	<b>1,9</b> (-0,02, 3,8)	<b>0,052</b>	<b>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Relatív várható %</b>	<b>3,5</b> (1,0, 6,1)	<b>0,007</b>	<b>3,6</b> (0,3, 6,9)	<b>0,033</b>	<b>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>
<b>Felnőtt populáció</b>						
	<b>N=171</b>		<b>N=144</b>		<b>N=423</b>	
<b>Abszolút érték ml-ben</b>	<b>108,5</b> (47,6, 169,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>85,9</b> (4,6, 167,3)	<b>0,038</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Abszolút várható %</b>	<b>2,7</b> (0,9, 4,5)	<b>0,004</b>	<b>2,3</b> (-0,4, 5,1)	<b>0,095</b>	<b>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Relatív várható %</b>	<b>4,3</b> (1,1, 7,5)	<b>0,008</b>	<b>5,0</b> (0,2, 9,8)	<b>0,040</b>	<b>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>

Megjegyzés: A 3 vizsgálat között volt némi eltérés az analízis módszereiben. A DPM-CF-303-nél a hiányzó adatokat a kiindulási értékkel pótolták (baseline observation carried forward - BOCF), míg a DPM-CF-301 vagy a DPM-CF-302 esetében imputálást nem végeztek.

A Bronchitol-kezelés által a FEV<sub>1</sub>-re kifejtett hatás kevésbé volt egyértelmű azoknak a betegeknek az alcsoportjában, akik egyidejűleg rhDNase-t kaptak. A rhDNase-használók esetében a 301-es vizsgálatban a FEV<sub>1</sub> várható %-os változása a kiindulási értékhez képest a kezelés 26 hete alatt 2,83 (95% CI -0,62, 6,27) volt. A nem használók esetében a relatív változás 4,30 (95% CI 0,53, 8,07) volt. A 302-es vizsgálatban a relatív változás (95% CI) az rhDNase-használók esetében 3,21 (-0,61, 7,03) volt, míg a nem használóknál 4,73 (-1,93, 11,40). A 303-as vizsgálatban az rhDNase-használók és nem használók esetében a relatív változás (95% CI) 1,30 (-0,91, 3,51) és 4,45 (0,52, 8,38) volt.

A 303-as vizsgálatban nem volt megfigyelhető a Bronchitol-kezelés FEV<sub>1</sub>-re kifejtett jobb hatása nőbetegek esetében, akiknél nem teljesen tisztázott okok miatt a cysticus fibrosis alapbetegség lefolyása rosszabb lehet, mint férfiaknál. Nőbetegeknél a FEV<sub>1</sub> korrigált átlagos változása 27 ml volt Bronchitol alkalmazásakor, illetve 44 ml a kontrollkaron, ami arra utal, hogy a kontrollhoz képest a Bronchitol esetleg kisebb mértékű jótékony hatást fejt ki a tüdő működésére, noha a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,480).

A legalább egy, protokoll szerint meghatározott, pulmonalis exacerbációval (PDPE, a meghatározás szerint legalább 4 tünet vagy panasz jelenléte plusz intravénás antibiotikumok használata) rendelkező betegek száma 18,1% volt a mannittal kezelt karban és 28% a kontroll-karon a 301-es vizsgálatban (az ITT-populációban). A 302-es vizsgálatban a mannittal kezelt karon a betegek 15,2%-ának, illetve a kontroll-karon lévő betegek 19%-ának volt PDPE-je. A 303-as vizsgálatban a mannittal kezelt karon a betegek 13,4%-ának, míg a kontroll-karon a betegek 13,6%-ának volt PDPE-je.

A kezelésnek az forszírozott vitálkapacitásra (FVC) gyakorolt becsült hatása (jelentős változás és 95% CI a kiindulási értékhez képest a kezelés 26 hete alatt, mITT-populációban) a 301-es vizsgálatban 108,78 ml (95% CI: 49,21, 168,35), a 302-es vizsgálatban 71,4 ml (95% CI: 10,57, 132,13) volt, a 303-as vizsgálatban pedig 40 ml (95% CI: -12,92).

### Gyermekek és serdülők

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát a 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

A DPM-CF-301 és 302 vizsgálatokban a relatív várható FEV<sub>1</sub> %-os értéke a kontroll-karral összehasonlítva a gyermekeknél (6–11 év) 0,44%-kal (95% CI -5,90, 6,77, N = 43), illetőleg 6,1%-kal (95% CI -1,28, 13,54, N = 59) javult 26 hét alatt (p = 0,892 és 0,104).

A serdülőknél (12–17 év) a relatív változás a várható FEV<sub>1</sub> %-os értékében a kontroll-karral összehasonlítva 3,31%-kal (95% CI -2,29, 8,90, N = 55), illetőleg 0,42%-kal (95% CI -5,45, 6,29, N = 94) javult a 26 hét alatt (p = 0,245 és 0,888).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Egy 18, egészséges felnőtt férfi önkéntesen végzett vizsgálatban a belélegzett mannit por biohasznosulása az intravénásan beadott mannittal összehasonlítva 0,59% ± 0,15 volt.

A mannit felszívódásának sebessége és mértéke az inhalációs alkalmazás után nagyon hasonló volt a szájon át történő alkalmazás után megfigyeltéhez. A T<sub>max</sub> az inhalációs alkalmazás után 1,5 ± 0,5 óra volt.

Egy 9, cysticus fibrosisos beteggel (6 felnőtt, 3 serdülő) végzett vizsgálatban, amely során 400 mg belélegzett mannitot alkalmaztak egyszeri adagként (1. nap), majd 7 napig (2–7. nap) naponta kétszer, a farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a felnőttek és serdülők esetében, kivéve azt, hogy a serdülőknél hosszabb volt az átlagos látszólagos terminális felezési idő (1. nap = 7,29 óra, 7. nap = 6,52 óra), mint a felnőtteknél (1. nap = 6,10 óra, 7. nap = 5,42 óra). Általánosan az 1. és a 7. nap AUC-értékei közötti összehasonlítás a farmakokinetikai tulajdonságok időtől való függetlenségét mutatta, linearitást jelezve az ebben a vizsgálatban alkalmazott adag szintjén.

### Biotranszformáció

A szisztémásan felszívódó mannit kis százaléka hepatikus metabolizmuson megy keresztül, és glikogénné és szén-dioxidá alakul. A patkányokkal, egerekkel és emberekkel végzett vizsgálatok igazolták, hogy a mannitnak nincsenek mérgező anyagcseretermékei. A belélegzett mannit anyagcsere-útvonalát farmakokinetikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

### Eloszlás

A tüdődepozíciós vizsgálatok a belélegzett mannit 24,7%-os lerakódását igazolták, megerősítve annak a célszervben történő eloszlását. A nem klinikai toxikológiai vizsgálatok azt jelzik, hogy a tüdőbe belélegzett mannit felszívódik a véráramba, 1 óra után érve el a maximális szérumkoncentrációt. A mannit szervezetben való felhalmozódására nincs bizonyíték, ezért a belélegzett mannit eloszlását farmakokinetikai vizsgálatokban nem tanulmányozták.

### Elimináció

A vizeletben kiválasztott mannit kumulatív mennyisége a 24 órás összegyűjtési időszak alatt a belélegzett (55%) és szájon át adott (54%) mannit esetén hasonló volt. Intravénás alkalmazás esetén a mannit glomeruláris filtráció útján, nagyobbrészt változatlanul eliminálódik, és az adag 87%-a 24 órán belül kiválasztódik a vizeletbe. Az átlagos terminális felezési idő a felnőtteknél körülbelül 4-5 óra volt a szérumból és körülbelül 3,66 óra a vizeletből.

### Gyermekek és serdülők

A Bronchitol biztonságosságát és hatásosságát 6–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A 12–17 éves serdülőkkel kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott adatok azt jelzik, hogy a belélegzett mannit farmakokinetikai paraméterei hasonlóak a felnőtt populációéhoz. A 12 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincsenek adatok.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Hím patkányoknál a belélegzett mannit 13 hetes adagolása után a keringő lymphocyták emelkedett számát és mandibularis nyirokcsomó plasmacytosis-t figyeltek meg a maximális adagnál 9,3-szor nagyobb adagoknál. Az emelkedett lymphocytaszám a korábbi kontrollértékeken belül volt, nem növekedett, és lényegében a vizsgálat élő fázisának végére és a kezelés megszakítását követően megszűnt. Ezt a hatást egyetlen más fajnál sem figyelték meg, és nem járt klinikai tünetekkel.

Kutyáknál a köhögés fokozott előfordulását figyelték meg az adag beadása alatt és közvetlenül utána is, a kis és nagy adagú belélegzett mannit alkalmazása esetén. A maximális terápiás adagnál több mint 13-szor nagyobb adagra nem fordult elő a kezeléssel kapcsolatos mellékhatás.

Amikor a mannitot szabványos genotoxikológiai vizsgálatorozatnak vetették alá, nem azonosítottak mutagén vagy genotoxikus hatást.

A mannit egy izolált szarvasmarhaszem-vizsgálatban, illetve amikor nyulak szemébe csepegtették be, nem bizonyult irritáló hatásúnak.

Nem figyeltek meg karcinogenitásra utaló bizonyítékot, amikor 2 évig ételben adták be mannitot ( $\leq 5\%$ ) egereknek és patkányoknak. Az állatokon nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat belélegzett mannittal.

Nem végeztek reprodukció- és fejlődéstudományi vizsgálatokat belélegzett mannittal. A más módokon alkalmazott mannittal végzett vizsgálatok azonban nem mutattak ki a magzati túlélésre gyakorolt hatást egereknél, patkányoknál és hörcsögöknél, illetve az embrió és a magzat fejlődésére gyakorolt hatást patkányoknál és nyulaknál.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat belélegzett mannittal. A szájon át adható mannittal végzett vizsgálatok viszont nem mutattak ki teratogén hatásokat egereknél vagy patkányoknál, egészen 1,6 g/kg-os adagoknál, vagy hörcsögöknél 1,2 g/kg-os adagoknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Első használata után 1 héttel dobja el az inhalátort és annak kupakját.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsomagolásban tárolandó. A kapszulákat közvetlenül használat előtt kell kivenni abból.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/poliamid/PVC/alumínium buboréksomagolás. 10 vagy 280 kapszulát tartalmazó doboz az első adaghoz, illetőleg a kezelés alkalmazásához.

Az első adag doboza 1 buboréksomagolást tartalmaz (10 kapszulával) és egy inhalátor készüléket.

A 2 hetes doboz 28 buboréksomagolást tartalmaz (egyenként 10 kapszulával) és két inhalátor készüléket.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások. A gyógyszerek megsemmisítésére vonatkozó általános szabályokat kell alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/760/001-002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. január 11.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

25.02.2019

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.