

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бронхитол – Фармаксис, 40 мг, порошок для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: маннитол.

Каждая капсула содержит 40 мг маннитола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для ингаляций дозированный.

Твердые желатиновые капсулы № 3. Корпус и крышечка – прозрачные и почти бесцветные.

Имеются надписи чернилами черного цвета: на корпусе – “40 mg”, на крышечке – “PXS”.

Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияВыбор пациентов, которым подходит препарат Бронхитол – Фармаксис

Перед началом лечения препаратом Бронхитол – Фармаксис все пациенты должны пройти оценку на бронхиальную гиперреактивность к ингаляционному маннитолу при получении начальной дозы (см. раздел 4.3). При выявлении у пациентов гиперреактивности бронхов, им не следует назначать терапевтическую схему препарата Бронхитол – Фармаксис. В отношении гиперреактивности должны применяться обычные меры предосторожности. Пациенты, которым противопоказана спирометрия и которые по этой причине не могут пройти оценку при приеме начальной дозы, не должны получать Бронхитол – Фармаксис.

Режим дозирования*Оценка при приеме начальной дозы*

Пациент должен применять начальную дозу препарата Бронхитол – Фармаксис (400 мг) под надзором и контролем опытного врача или другого медицинского работника, прошедшего соответствующую подготовку и имеющего оборудование для контроля насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), проведения спирометрии и снятия острого бронхоспазма, включая использование соответствующего реанимационного оборудования.

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 применении начальной дозы важно обучить пациента правильной технике использования ингалятора.

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

- ≥ 10 % падение от исходного уровня SpO₂ в любой момент во время проведения оценки;
- падение ОФВ₁ ≥ 20 % от исходного уровня 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 % (от исходного уровня) в конце оценки.

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

Режим терапевтической дозы

Режим терапевтической дозы не следует назначать до проведения оценки при приеме начальной дозы. Пациенту должна быть проведена и им успешно пройдена оценка начальной дозы до начала лечения препаратом Бронхитол – Фармаксис.

Рекомендуемая дозировка препарата Бронхитол – Фармаксис 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 вечером за 2–3 часа до сна.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях фазы II и III средний возраст пациентов составлял около 22 лет. Возраст самого старшего пациента в исследовании фазы III составлял 78 лет. Конкретных рекомендаций по поводу доз для использования у лиц пожилого возраста не имеется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследования препарата Бронхитол – Фармаксис у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Конкретные рекомендации по поводу доз для этих групп пациентов отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследования препарата Бронхитол – Фармаксис у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Конкретные рекомендации по поводу доз для этих групп пациентов отсутствуют.

Дети

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

Режим дозирования для детей от 6 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Бронхитол – Фармаксис предназначен для ингаляций с использованием ингалятора, входящего в комплект. Его нельзя вводить каким-либо другим путем или с использованием любого другого ингалятора. Капсулы **нельзя проглатывать**.

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

При подозрении на развитие бронхиальной гиперреактивности, вызванную терапией, прием препарата Бронхитол – Фармаксис следует прекратить.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к маннитулу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Бронхиальная гиперреактивность к ингаляционному маннитулу.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Астма, нарушение функции легких с ОФВ₁ менее 30 %; см. раздел 4.4. подраздела «Особые указания».

Особые указания

Кровохарканье

В ходе проведения клинических исследований часто сообщалось о возникновении кровохарканья у пациентов с муковисцидозом при приеме препарата Бронхитол – Фармаксис.

Состояние пациентов со значительными эпизодами кровохарканья в анамнезе (> 60 мл) должно тщательно контролироваться. Официальные исследования препарата Бронхитол – Фармаксис у пациентов с эпизодами кровохарканья в течение предыдущих 3 месяцев не проводились. Следовательно, такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, а в случае возникновения массивного кровохарканья применение препарата Бронхитол – Фармаксис следует отменить. Обильным/серьезным кровохарканьем считается:

- острое кровотечение ≥ 240 мл в течение 24-часового периода;
- рецидивирующее кровотечение ≥ 100 мл/день в течение нескольких дней.

Возобновление или отмена применения препарата Бронхитол – Фармаксис после небольших эпизодов кровохарканья должно основываться на результатах проведения клинической оценки. Обратитесь также к разделу «Побочное действие».

Астма

Формализованные исследования эффективности/безопасности препарата Бронхитол – Фармаксис у пациентов с астмой не проводились. Пациентов с астмой необходимо тщательно контролировать на отсутствие ухудшения признаков и симптомов астмы после приема начальной дозы препарата Бронхитол – Фармаксис.

Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать об ухудшении признаков и симптомов астмы своему лечащему врачу. При наличии доказательств возникновения бронхоспазма вследствие проводимой терапии, врач должен тщательно оценить, превосходят ли преимущества от продолжения применения препарата Бронхитол – Фармаксис риски для пациента. Для лечения бронхоспазма следует применять бронхолитические средства или другие препараты в соответствии с медицинскими показаниями.

Гиперактивность к маннитолу

Пациентов необходимо контролировать на отсутствие бронхиальной гиперреактивности к ингаляционному маннитолу при оценке во время приема начальной дозы до начала приема препарата Бронхитол – Фармаксис в терапевтических дозах. Если пациенты не могут пройти спирометрию или оценку при приеме начальной дозы, они не должны получать Бронхитол – Фармаксис. Если пациент проявляет гиперреактивность, назначать Бронхитол – Фармаксис в терапевтических дозах не следует. При контроле бронхиальной гиперреактивности применяются обычные меры предосторожности.

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

Бронхоспазм

Бронхитол – Фармаксис может вызвать требующую лечения бронхоконстрикцию/бронхоспазм даже у пациентов, не проявивших гиперреактивность на начальную дозу ингаляционного маннитола. Для лечения бронхоспазма следует применять бронхолитические средства или другие препараты в соответствии с медицинскими показаниями.

При наличии доказательств возникновения бронхоспазма вследствие проводимой терапии, врач должен тщательно оценить, превосходят ли преимущества от продолжения применения препарата Бронхитол – Фармаксис риски для пациента.

Примерно через шесть недель после начала лечения препаратом Бронхитол – Фармаксис все пациенты должны быть в соответствии с инструкцией обследованы для оценки признаков и симптомов, указывающих на лекарственно индуцированный бронхоспазм. При наличии неопределенности следует повторить оценки при приеме начальной дозы.

Кашель

В ходе проведения клинических исследований часто сообщалось о возникновении у пациентов кашля при применении препарата Бронхитол – Фармаксис.

Продуктивный кашель может быть полезен при очищении от мокроты.

Пациентов следует обучить правильной технике использования ингалятора в процессе лечения, а также посоветовать им сообщать своему лечащему врачу о наличии стойкого кашля при применении препарата Бронхитол – Фармаксис.

Нарушение функции легких

Безопасность и эффективность еще не была продемонстрирована у пациентов с ОФВ₁ менее 30 % от должного. Применение препарата Бронхитол – Фармаксис не рекомендовано таким пациентам.

Бронхоэктазия, не связанная с муковисцидозом

Эффективность и безопасность препарата Бронхитол – Фармаксис у пациентов с бронхоэктазией, не связанной с муковисцидозом, не установлена. Поэтому лечение препаратом Бронхитол – Фармаксис не рекомендовано.

Нарушение функции почек / печени

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

Применение у детей

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

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

Фертильность

Исследование влияния ингаляционного маннитол на фертильность не проводилось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не наблюдалось отрицательного влияния на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами при приеме препарата Бронхитол – Фармаксис.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

В исследовании DPM-CF-302 длительность применения маннитол варьировала от 0 до 6,7 месяцев со средней продолжительностью 5,2 (1,78) месяца. В общей сложности у 165 пациентов (89,7%), получавших маннитол, отмечено было по крайней мере одно нежелательное явление по сравнению со 106 пациентами (87,6%), получавшими контроль. Случаи кашля, абдоминальных болей и кровохарканья чаще отмечались в группе, принимавшей маннитол. В группе маннитол 7,1% пациентов прекратили участие в исследовании из-за нежелательного явления по сравнению с 4,1% пациентами в

контрольной группе. Наиболее частым нежелательным явлением, приведшим к прекращению приема препарата, был кашель.

В исследовании DPM-CF-303 (только взрослые) длительность приема маннитол варьировала от 0 до 7,8 месяцев при средней продолжительности 5,6 (1,72) месяца. Всего было зарегистрировано 519 нежелательных явлений в группе, получавшей маннитол, у 144 пациентов (69,6%) по сравнению с 588 нежелательными явлениями в контрольной группе у 140 пациентов (65,7%). Случаи кашля, инфекции верхних дыхательных путей и пирексии регистрировались чаще в группе, принимавшей маннитол. В группе маннитол 9,2% пациентов прекратили участие в исследовании из-за нежелательного явления по сравнению с 8,5% пациентами в контрольной группе. Наиболее частыми побочными эффектами, приведшими к прекращению исследования, были ухудшение состояния и кашель.

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

Термин предпочтительного употребления	DPM-CF-301 DB		DPM-CF-302 DB		DPM-CF-303 DB	
	Маннитол [N=177] %	Контрольный препарат [N=118] %	Маннитол [N=184] %	Контрольный препарат [N=121] %	Маннитол [N=207] %	Контрольный препарат [N=213] %
Инфекционные и паразитарные заболевания						
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
Вирусная инфекция	1,7	2,5	0,5	0,0	0,5	0,5
Общие нарушения и условия применения						
Ухудшение состояния	32,2	35,6	41,3	44,6	27,1	27,7
Пирексия	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

Термин предпо- читительного упо- требления	DPM-CF-301 DB		DPM-CF-302 DB		DPM-CF-303 DB	
	Маннитол [N=177] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=118] %	Маннитол [N=184] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=121] %	Маннитол [N=207] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=213] %
Повышенная утомляемость	2,8	2,5	1,6	4,1	1,0	2,3
Плохое самочувствие	1,7	2,5	1,6	0,0	1,4	0,5
Гриппоподобное состояние	2,3	0,8	2,7	1,7	0,5	0
Боль в груди	0,6	2,5	0,5	0,0	0,5	1,9
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						
Кашель	25,4	20,3	15,2	13,2	11,1	9,9
Кровохарканье	11,9	8,5	7,1	2,5	10,1	10,3
Орофарингеальная боль	13,6	4,2	10,3	10,7	4,3	3,8
Влажный 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
Свистящее дыхание	2,3	3,4	1,1	0,8	2,9	1,9
Заложенность 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
Нарушения со стороны нервной системы						
Головная боль	21,5	23,7	14,1	18,2	5,8	10,3
Синусовая цефалгия	2,3	0,8	-	-	0,5	0,5
Головокружение	1,1	0,8	1,1	4,1	0	1,9
Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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
Мышечно-скелетная боль	2,3	0,8	1,6	2,5	0	0,5
Лабораторные показатели						

Термин предпо- читительного упо- требления	DPM-CF-301 DB		DPM-CF-302 DB		DPM-CF-303 DB	
	Маннитол [N=177] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=118] %	Маннитол [N=184] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=121] %	Маннитол [N=207] %	Кон- троль- ный пре- парат [N=213] %
Положительный результат исследования на бактерии в мокроте	18,6	18,6	3,3	4,1	1,9	1,4
Положительная проба на грибы в мокроте	3,4	2,5	1,1	0,0	1,0	0
Нарушения со стороны пищеварительной системы						
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
Ощущение дискомфорта в желудке	0,6	2,5	0,5	2,5	0	0,5
Рвота вслед за приступом сильного кашля	1,1	0,0	3,3	1,7	0,5	0
Нарушения со стороны органов 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
Психиатрические расстройства						
Бессонница	2,3	0,8	2,2	0,8	0,5	1,4
Расстройства репродуктивной системы и молочной железы						
Дисменорея	1,1	0,0	3,3	0,0	0,5	2,8

Табличное резюме нежелательных реакций

Оценка при приеме начальной дозы

Наиболее часто наблюдаемой в ходе оценки при приеме начальной дозы побочной реакцией, связанной с приемом препарата Бронхитол – Фармаксис, является кашель.

Клинически наиболее важной побочной реакцией в ходе оценки при приеме начальной дозы, связанной с приемом препарата Бронхитол – Фармаксис, является бронхоспазм. В таблице 2 указаны только побочные реакции, по которым может быть обоснованно установлена причинная связь с медикаментозным лечением лекарственным препаратом. Частота возникновения приведена на основании наблюдений в день скрининга до начала ключевого сравнительного клинического исследования, изучающего влияние препарата Бронхитол – Фармаксис в качестве дополнения к текущей терапии у больных муковисцидозом.

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$); не известно (оценка на основании имеющихся данных невозможна).

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений для Бронхитол – Фармаксис в день скрининга (DPM-CF-301, DPM-CF-302, DPM-CF-303)

Системно органический класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	нечасто	обезвоживание
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы	часто	кашель
	нечасто	свистящее дыхание, бронхоспазм, уменьшение объема форсированного выдоха, астма
Нарушения со стороны пищеварительной системы	нечасто	боль в верхней части живота рвота, рвота вслед за приступом сильного кашля, тошнота
Общие расстройства и нарушения в месте введения	нечасто	чувство дискомфорта в груди
Лабораторные показатели	нечасто	повышение уровня щелочной фосфатазы в крови
Реакции, возникшие между днем проведения теста на переносимость маннитола и днем приема исследуемого препарата (при наличии).		

Постмаркетинговые: побочные реакции на начальную дозу, наблюдаемые в постмаркетинговых условиях, но не наблюдаемые в клинических испытаниях, включали одышку.

Режим терапевтической дозы

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

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

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

Таблица 3. Частота нежелательных явлений для Бронхитол – Фармаксис во время слепой фазы 3-го этапа исследования

Системно органический класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	нечасто	положительный результат исследования на бактерии, кандидоз полости рта, стафилококковая инфекция, бронхит, бронхопневмония, инфекция нижних дыхательных путей, легочная инфекция, фарингит, бактериальная пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, синусит
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	нечасто	сахарный диабет, ассоциированный с муковисцидозом Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	нечасто	ушная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель, кровохарканье, орофарингеальная боль, свистящее дыхание, ухудшение состояния, ощущение дискомфорта в области грудной клетки
	нечасто	заложенность дыхательных путей, ринорея, дисфония, одышка, гипервентиляция, обструктивное нарушение дыхательных путей, бесцветная мокрота, продуктивный кашель, раздражение горла, астма, бронхоспазм, ларингоспазм, хрипы, застой мокроты
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	рвота, послекашлевая рвота
	нечасто	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, глоссодиния, отрыжка, флатуленция, тошнота, рвотные позывы, стоматит, изъязвление десен
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	акне, зуд, сыпь, холодный пот, зудящая сыпь, аллергический дерматит

Системно органический класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, скованность в суставе, мышечно-скелетная боль в области груди, скелетно-мышечная боль, боль со стороны спины, синдром височно-нижнечелюстного сустава
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	недержание мочи
Общие расстройства и нарушения в месте введения	нечасто	боль в области грыжевого мешка, усталость, гриппоподобное заболевание, недомогание, пирексия
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	нечасто	перелом ключицы, неправильная методика в процессе использования препарата
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	положительный результат исследования на бактерии в мокроте, положительный результат исследования на грибок в мокроте
Психические нарушения	нечасто	нарушение засыпания, болезненные мысли

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровохарканье

Важным нежелательным явлением, связанным с приемом Бронхитол – Фармаксис, является кровохарканье. Из собранных данных DPM-CF-301, DPM-CF-302 и DPM-CF-303 кровохарканье (зафиксировано как НЯ) обнаружено у 9,7% пациентов группы с Бронхитол – Фармаксис против 7,7% в контрольной группе. Кровохарканье было более распространено в качестве серьезного НЯ в группе маннитола (9 (1,6 %) участников исследования по сравнению с 5 (1,1 %) в контрольной группе). Тем не менее, доля пациентов, которые сообщили о кровохарканье как НЯ или о кровохарканье при обострении, составила 12,1 % в группе маннитола и 11,9 % в контрольной группе.

Таблица 4. Случаи возникновения кровохарканья в зависимости от возраста пациентов в фазе двойной слепой терапии в двух опорных исследованиях (DPM-CF-301 и DPM-CF-302) (популяция для оценки безопасности)

	Маннитол n (%)	Контрольная группа n (%)
Все участники	<u>N=361</u>	<u>N=239</u>
Общее количество зарегистрированных случаев кровохарканья	48 (13,3)	32 (13,4)
Зарегистрировано как признак обострения легочного заболевания (не в качестве НЯ)	14 (3,9)	19 (7,9)
Кровохарканье зарегистрировано в качестве НЯ	34 (9,4)	13 (5,4)
Тяжелой степени	4 (1,1)	1 (0,4)
Связанное	20 (5,5)	4 (1,7)
Серьезное	8 (2,2)	2 (0,8)
Досрочно исключены из исследования	6 (1,7)	0 (0,0)

	Маннитол	Контрольная группа
	n (%)	n (%)
Пациенты детского возраста (6-11 лет)	N=66	N=41
Общее количество зарегистрированных случаев кровохарканья	4 (6,1)	1 (2,4)
Зарегистрировано как признак обострения легочного заболевания (не в качестве НЯ)	0 (0,0)	1 (2,4)
Зарегистрировано в качестве НЯ	4 (6,1)	0 (0,0)
Тяжелой степени	1 (1,5)	0 (0,0)
Связанные	2 (3,0)	0 (0,0)
Серьезные	0 (0,0)	0 (0,0)
Досрочно исключены из исследования	0 (0,0)	0 (0,0)
Подростки (12-17 лет)	N=88	N=64
Общее количество зарегистрированных случаев кровохарканья	12 (13,6)	7 (10,9)
Зарегистрировано как признак обострения легочного заболевания (не в качестве НЯ)	4 (4,5)	5 (7,8)
Зарегистрировано в качестве НЯ	8 (9,1)	2 (3,1)
Тяжелой степени	1 (1,1)	0 (0,0)
Связанные	6 (6,8)	0 (0,0)
Серьезные	3 (3,4)	1 (1,6)
Досрочно исключены из исследования	0 (0,0)	0 (0,0)
Взрослые (≥18 лет)	N=207	N=134
Общее количество зарегистрированных случаев кровохарканья	32 (15,5)	24 (17,9)
Зарегистрировано как признак обострения легочного заболевания (не в качестве НЯ)	10 (4,8)	13 (9,7)
Зарегистрировано в качестве НЯ	22 (10,6)	11 (8,2)
Тяжелой степени	2 (1,0)	1 (0,7)
Связанные	12 (5,8)	4 (3,0)
Серьезные	5 (2,4)	1 (0,7)
Досрочно исключены из исследования	6 (2,9)	0 (0,0)

В исследовании DPM-CF-303 количество пациентов, сообщивших о кровохарканье как нежелательном явлении, возникшем во время лечения, составило 10,1% в группе применения препарата Бронхитол – Фармаксис по сравнению с 10,3 % пациентов в контрольной группе.

Кашель

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

При возникновении чрезмерного кашля и бронхоспазма следует применить β 2-агонисты короткого действия и, при необходимости, кислород.
(см. раздел 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: отхаркивающее муколитическое средство.

Код АТХ: R05CB16

Механизм действия

Высушенный распылением маннитол вводится с помощью особого устройства для ингаляции. Ингаляция маннитола предназначена для улучшения легочной гигиены путем коррекции нарушения мукоцилиарного клиренса, характерного для муковисцидоза. Хотя точный механизм действия неизвестен.

Фармакодинамические эффекты

Предполагается, что при ингаляционном введении маннитола изменяются вязкоэластические свойства мокроты, повышается гидратация околореснитчатого слоя жидкости и увеличивается мукоцилиарный и кашлевой клиренс.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

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

Метаболизм

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

Распределение

Исследования оседания в легких продемонстрировали 24,7 % оседания ингаляционного маннитола, что подтверждает его распределение в органе-мишени. Доклинические токсикологические исследования показывают, что попадающий в легкие маннитол всасывается в кровь; при этом максимальная концентрация в сыворотке достигается в течение 1 часа. В фармакокинетических исследованиях маннитола на 18 здоровых взрослых, после внутривенного введения дозы 500 мг объем распределения составлял $34,3 \pm 13,8$ л. Доказательств того, что маннитол накапливается в организме, не имеется, поэтому распределение ингаляционного маннитола в фармакокинетических исследованиях не изучалось.

Биотрансформация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав оболочки капсулы

Корпус капсулы

Желатин

Крышечка капсулы

Желатин

Состав чернил черных

Шеллак

Этанол

Изопропанол

Бутанол

Пропиленгликоль

Вода очищенная

Аммиака раствор концентрированный

Калия гидроксид

Краситель железа оксид черный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

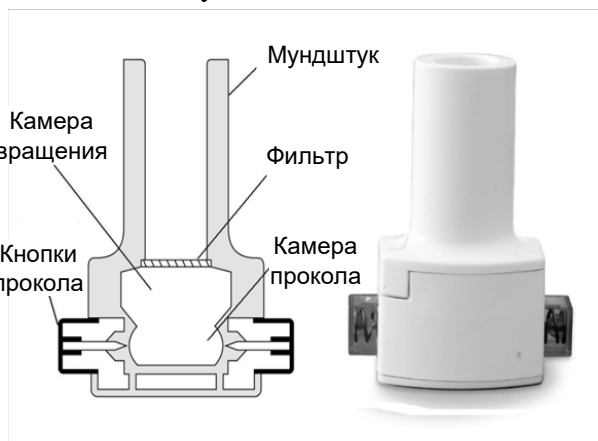
Особые требования отсутствуют.

Инструкция по использованию ингалятора

Каждая капсула помещается в устройство индивидуально. Содержимое капсулы вдыхают с помощью ингалятора за одну или две ингаляции. После ингаляции пустая капсула выбрасывается, а следующая капсула помещается в ингалятор.

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.

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



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

Шаг 1. Снимите колпачок

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



Шаг 2. Откройте ингалятор

- Крепко держите нижнюю часть ингалятора одной рукой.
- Ингалятор следует держать за нижнюю часть, чтобы не допустить нажатия на кнопки прокола.
- Затем откройте ингалятор, повернув мундштук в направлении стрелки на корпусе.



Шаг 3.. Вставьте капсулу

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



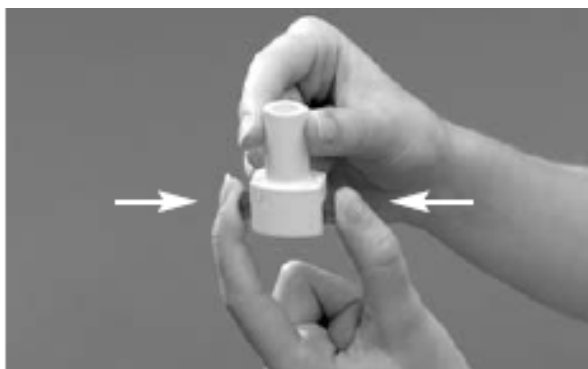
Шаг 4. Закройте ингалятор

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



Шаг 5. Проколите отверстие в капсуле

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



Шаг 6. Подготовьтесь к ингаляции

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



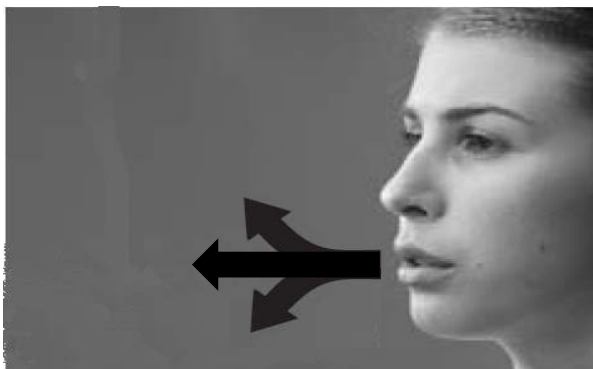
Шаг 7. Выполните ингаляцию

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



Шаг 8. Выдохните

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



Шаг 9. Проверьте капсулу

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



Шаг 10. Извлеките использованную капсулу

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

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

- Выполните эти действия для каждой из десяти капсул.
- Для достижения наилучшего результата применения препарата Бронхитол – Фармаксис, вдыхайте содержимое каждой капсулы по очереди.

Шаг 12. Наденьте защитный колпачок ингалятора

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

Дополнительная информация по уходу за ингалятором

- Следите, чтобы ингалятор был сухим. Перед его использованием всегда следите, чтобы ваши руки были сухими.
- Никогда не выдыхайте и не кашляйте в ингалятор.
- Никогда не разбирайте ингалятор.
- Никогда не размещайте капсулу непосредственно в мундштуке ингалятора.
- Никогда не оставляйте использованную капсулу в камере ингалятора.
- Каждую неделю заменяйте использованный ингалятор новым.
- В случае поломки ингалятора используйте второй ингалятор и сообщите своему врачу.

Очистка ингалятора

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

АО Ген Илач ве Саглык Урунлери Сан. Ве Тидж. А. Ш.

Мустафа Кемаль Махаллеси, 2119-я улица №3, Балгат, Чанкая, Анкара, Турция

Телефон: + 90 312 945 14 36

Факс: + 90 312 945 14 36

E-mail: info@genilac.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Акционерного Общества Ген Илач ве Саглык Юрюнлери Санайи Ве Тиджарет Аноним Ширкети

Адрес: 121170, г. Москва, ул. Неверовского, д. 9, 4 этаж, помещение I, комната № 24, офис № 414а

Телефон: +7 (495) 929-70-88

E-mail: genilachmoscow@gmail.com

Республика Казахстан

Представительство АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санайи ве Тиджарет» в Республике Казахстан

Адрес: г. Алматы 050042, ул. Жандосова 98, БЦ Навои Тауэрс, офис 401

Телефон: 8 (727) 3911097, 8 (727) 2434777

Телефон/факс: 8 (727) 3911097 (внут. 101)

e-mail: infokz@genilac.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бронхитол – Фармаксис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>