

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bronchitol, 40 mg, prašak za inhalaciju, tvrda kapsula

INN: manitol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 40 mg manitola.

Srednja inhalaciona doza po kapsuli iznosi 32,2 mg.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, tvrda kapsula.

Providna, bezbojna tvrda kapsula sa oznakom "PXS 40 mg" koja sadrži beli ili skoro beli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bronchitol je indikovano za terapiju cistične fibroze (CF) kod osoba starijih od 18 godina, kao dodatna terapija radi postizanja najboljih rezultata lečenja.

4.2. Doziranje i način primene

Početnu dozu leka Bronchitol pacijent mora uzeti pod nadzorom i praćenjem iskusnog lekara ili drugog zdravstvenog radnika koji je prošao odgovarajuću obuku i ima mogućnosti izvođenja spirometrije, praćenja saturacije kiseonikom (SpO_2) i postupanja u slučaju akutnog bronhospazma (videti odeljke 4.4 i 4.8) uključujući odgovarajuću primenu opreme za reanimaciju.

Doziranje

Procena početne doze

Pre početka lečenja lekom Bronchitol, kod svakog pacijenta treba ispitati bronhijalnu hiperreaktivnost na inhalirani manitol tokom primene početne doze (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pacijentu treba prethodno dati bronhodilatator 5-15 minuta pre primene početne doze, ali tek nakon merenja početnog FEV_1 i SpO_2 (saturacija krvi kiseonikom). Sva merenja FEV_1 i praćenje SpO_2 moraju se obaviti 60 sekundi nakon inhalacije doze leka.

Tokom procene početne doze važno je pokazati pacijentu ispravnu tehniku inhalacije.

Procena početne doze mora se izvesti u skladu sa sledećim koracima:

1. korak: Pacijentu se izmere početne vrednosti FEV_1 i SpO_2 pre primene početne doze
2. korak: Pacijent inhalira 40 mg (1 tvrda kapsula od 40 mg) i prati se SpO_2
3. korak: Pacijent inhalira 80 mg (2 tvrde kapsule od 40 mg) i prati se SpO_2
4. korak: Pacijent inhalira 120 mg (3 tvrde kapsule od 40 mg), meri se FEV_1 i prati se SpO_2
5. korak: Pacijent inhalira 160 mg (4 tvrde kapsule od 40 mg), meri se FEV_1 i prati se SpO_2
6. korak: Pacijentu se meri FEV_1 15 minuta nakon primene početne doze.

Nakon izvođenja procene početne doze, pacijenti sa astmom mogu doživeti reverzibilni privremeni blagi bronhospazam, zbog čega sve pacijente treba nadzirati dok im se vrednost FEV_1 ne vrati na

nivo početne vrednosti.

Režim primene terapijske doze

Režim primene terapijske doze se ne sme propisati dok se ne izvede procena početne doze.

Pacijent mora da dovrši i prođe procenu početne doze pre nego što započne terapiju lekom Bronchitol.

Bronhodilatator se mora uzimati 5-15 minuta pre svake doze leka Bronchitol.

Preporučena doza leka Bronchitol je 400 mg dva puta dnevno. To zahteva inhalaciju sadržaja deset tvrdih kapsula dva puta dnevno uz pomoć inhalatora.

Doze treba uzimati ujutru i uveče, s tim da večernju dozu treba uzeti 2-3 sata pre spavanja.

Za pacijente koji primaju nekoliko respiratornih terapija preporučen je sledeći redosled:

1. Bronhodilatator
2. Lek Bronchitol
3. Fizioterapija/vežba
4. Dornaza alfa (ako je primenljivo)
5. Inhalacijski antibiotici (ako je primenljivo)

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nema dovoljno podataka za ovu populaciju koji bi ukazivali na to da li dozu treba prilagoditi ili ne.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Lek Bronchitol nije posebno ispitan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre. Dostupni podaci iz studija DPM-CF-301 i 302 ukazuju da za te populacije pacijenata nije potrebno izvršiti prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Bronchitol kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bezbednost i efikasnost leka Bronchitol kod dece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Bronchitol je namenjen za inhalacionu upotrebu uz pomoć inhalatora koji je priložen u pakovanju leka. Ne sme se primenjivati bilo kojim drugim putem ili uz pomoć bilo kog drugog inhalatora. Kapsule se ne smeju gutati.

Doze treba uzimati ujutru i uveče, s tim da večernju dozu treba uzeti 2-3 sata pre spavanja.

Svaka kapsula se mora zasebno staviti u inhalator. Sadržaj kapsule se inhalira uz pomoć inhalatora uz jedan ili dva udaha. Nakon inhalacije, svaku praznu kapsulu treba baciti, zatim staviti u inhalator novu kapsulu uz što je moguće kraći vremenski razmak između dve kapsule.

Inhalator se nakon nedelju dana korišćenja mora zameniti. Ako je potrebno čišćenje inhalatora, neophodno je uveriti se da je uređaj prazan, zatim ga treba oprati toplom vodom i pustiti da se dobro osuši na vazduhu pre nove upotrebe.

Detaljno uputstvo o načinu upotrebe inhalatora je dato u Uputstvu za lek. Pacijente treba savetovati da ih pažljivo pročitaju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu.

Bronhijalna hiperreaktivnost na inhalirani manitol (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperreaktivnost na manitol

Kod pacijenata treba pratiti pojavu bronhijalne hiperreaktivnosti na inhalirani manitol prilikom procene učinka početne doze, a pre početka primene terapijske doze leka Bronchitol. Lek Bronchitol se ne sme propisati pacijentu koji ne može da podnese spirometriju ili završi procenu početne doze.

Hiperreaktivnim pacijentima se ne sme propisati terapijska doza leka Bronchitol (videti odeljak 4.3).

Primenjuju se uobičajene mere opreza u vezi sa praćenjem bronhijalne hiperreaktivnosti (videti odeljak 4.2).

Smatra se da kod pacijenta postoji hiperreaktivnost na inhalirani manitol, i tada mu se ne sme propisati terapijska doza, ako je prilikom uzimanja početne doze došlo do bilo kog od sledećih slučajeva:

- pad vrednosti SpO_2 za $\geq 10\%$ u odnosu na početnu vrednost u bilo kom trenutku procene
- pad vrednosti FEV_1 za $\geq 20\%$ u odnosu na početnu vrednost pri kumulativnoj dozi od 240 mg
- pad vrednosti FEV_1 za $20\% < 50\%$ (u odnosu na početnu vrednost) na kraju procene i nije se vratila na $< 20\%$ za 15 minuta
- pad vrednosti FEV_1 za $\geq 50\%$ (u odnosu na početnu vrednost) na kraju procene

Ukoliko postoji sumnja da je terapija izazvala hiperreaktivnu reakciju, primenu leka Bronchitol treba prekinuti.

Bronhospazam

Kao i pri inhalacionoj terapiji drugim lekovima, klinička ispitivanja su pokazala da inhalacija leka Bronchitol može uzrokovati bronhospazam, čak i kod pacijenata kod kojih nije došlo do hiperreaktivnosti na početnu dozu inhaliranog manitola (videti odeljak 4.8). Bronhospazam treba lečiti bronhodilatatorom ili na drugi medicinski prihvatljiv način.

Ako postoji dokaz da je bronhospazam izazvan ovim lekom, lekar mora pažljivo da proceni odnos koristi i rizika od mogućih komplikacija za pacijenta u slučaju nastavka primene leka Bronchitol.

Sve pacijente treba pregledati nakon približno šest nedelja terapije lekom Bronchitol, kako bi se utvrdilo postojanje znakova i simptoma bronhospazma izazvanog aktivnom supstancom ovog leka. Ako postoji neizvesnost, procenu početne doze opisane u odeljku 4.2 treba ponoviti.

Astma

Bezbednost/efikasnost manitola kod pacijenata sa astmom nije adekvatno ispitana. Pacijente sa astmom treba pažljivo nadgledati kako bi se primetili znaci i simptomi pogoršanja astme nakon uzimanja početne doze leka Bronchitol.

Pacijente treba posavetovati da prijave svom lekaru znake i simptome pogoršanja astme tokom terapije ovim lekom. Ako postoji dokaz da je bronhospazam izazvan ovim lekom, lekar mora pažljivo da proceni odnos koristi i rizika od mogućih komplikacija u slučaju nastavka primene leka Bronchitol. Bronhospazam treba lečiti bronhodilatatorom ili na drugi medicinski prihvatljiv način.

Hemoptiza

Pojava hemoptize je često prijavljivana u toku kliničkih ispitivanja leka Bronchitol. Lek Bronchitol nije ispitan kod pacijenata sa anamnezom značajnih epizoda hemoptize (> 60 mL) u prethodna tri meseca. Stoga, te pacijente treba pažljivo nadgledati i prekinuti primenu leka Bronchitol u slučaju obilne hemoptize. Smatra se da je hemoptiza obilna/ozbiljna kada je :

- akutno krvarenje ≥ 240 mL tokom perioda od 24 časa
- rekurentno krvarenje ≥ 100 mL/dan tokom nekoliko dana

Odluka o novom uvođenju leka Bronchitol ili prekidu terapije ovim lekom nakon manjih epizoda hemoptize zasniva se na kliničkoj proceni.

Kašalj

Klinička ispitivanja pokazala su veoma čestu pojavu kašlja kod primene leka Bronchitol (videti odeljak 4.8). Pacijente treba naučiti ispravnoj tehnici inhalacije tokom lečenja, i savetovati ih da prijave svom lekaru slučajeve upornog kašlja tokom primene leka Bronchitol.

Oslabljena funkcija pluća

Bezbednost i efikasnost nisu utvrđene kod pacijenata čija je vrednost FEV₁ 30% niža od procenjene (videti odeljak 5.1). Primena leka Bronchitol se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Bronhiektazije koje nisu povezane sa cističnom fibrozom

Efikasnost i bezbednost leka nisu utvrđene kod pacijenata sa bronhiektazijama koje nisu povezane sa cističnom fibrozom. Stoga, lečenje lekom Bronchitol se ne preporučuje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Međutim, lek Bronchitol je korišćen u kliničkim ispitivanjima zajedno sa standardnim lekovima za lečenje cistične fibroze, kao što su mukolitici, antibiotici (uključujući tobramicin i natrijum kolistimetat), bronhodilatatori, enzimi pankreasa, vitamini, inhalacioni i sistemski kortikosteroidi i analgetici.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni manitola kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). S obzirom na to da dejstvo moguće hiperreaktivne reakcije na majku i/ili fetus nije poznato, potreban je oprez pri propisivanju leka Bronchitol trudnicama. Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava primena leka Bronchitol tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se manitol izlučuje u majčino mleko. Nije ispitivano da li se manitol izlučuje u mleko životinja. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Mora se doneti odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Bronchitol uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije lekom Bronchitol za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju manitola na plodnost. Ispitivanja uticaja manitola unetog inhalacijom na reprodukciju životinja nisu sprovedena. Međutim, ispitivanja sprovedena prilikom oralne primene manitola su pokazala da on ne utiče na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Bronchitol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Procena početne doze

Najčešće primećena neželjena reakcija povezana sa primenom leka Bronchitol tokom procene početne doze je kašalj (3,6% pacijenata) (videti odeljak 4.4).

Najvažnija neželjena reakcija povezana sa primenom leka Bronchitol tokom procene početne doze je bronhospazam (videti odeljak 4.4).

Terapijska doza

Najčešće primećena neželjena reakcija povezana sa primenom leka Bronchitol je kašalj (videti odeljak 4.4). Kašalj je primećen kod 10,2% pacijenata u poređenju sa 5,0% pacijenata iz kontrolne grupe. Učestala pojava bio je i kašalj koji je uzrokovao prekid terapije i primećen je kod 4,7% pacijenata iz grupe koja je lečena lekom Bronchitol.

Najvažnija neželjena reakcija povezana sa primenom leka Bronchitol je hemoptiza. Udeo pacijenata u studijama 301 i 302 kod kojih je zabeležena hemoptiza kao neželjena reakcija je bio 7,3% i 2,9% u grupi lečenoj lekom Bronchitol u odnosu na 3,4% i 0% u kontrolnoj grupi. Ukupna incidenca hemoptize, uključujući i onu tokom egzacerbacije, iznosila je 15,8% u grupi koja je uzimala manitol i 14,6% u kontrolnoj grupi (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti navedene u tabelama 1 i 2 su zasnovane na zapažanjima na dan pregleda i tokom dve pivotalne, uporedne kliničke studije kojima je ispitivano dejstvo leka Bronchitol (bezbednosna populacija, 361 pacijent koji uzima lek Bronchitol).

Učestalost pojave neželjenih reakcija je definisna na sledeći način:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($\geq 1/100000$ do $< 1/10000$), i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Učestalost neželjenih reakcija leka Bronchitol tokom faze lečenja i na dan pregleda

MedDRA klasa sistema organa (SOC)	Veoma česta	Česta	Povremena
Infekcije i infestacije			Kliconoša bakterijskih bolesti Oralna kandidijaza Infekcija uzrokovana stafilokokom
Poremećaji metabolizma i ishrane			Smanjen apetit Dijabetes povezan s cističnom fibrozom Dehidracija ¹
Psihijatrijski poremećaji			Početna nesanica Morbidne misli
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Vrtoglavica ²
Poremećaji uha i labirinta			Bol u uhu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji.	Kašalj	Hemoptiza Pogršanje stanja ² Faringolaringealni bol Kašalj ¹ Nelagodnost u grudima ² Zviždanje Produktivni kašalj Nadraženost grla	Zviždanje ¹ Prisustvo bakterija u sputumu Aстма Rinoreja Bronhospazam ² Uzorak sputuma pozitivan na gljivice Disfonija

			Dispneja Hiperventilacija Opstruktivni poremećaj disajnih puteva Kongestija disajnih puteva Promena boje sputuma Bronhitis Bronhopneumonija Infekcija pluća Faringitis Infekcija gornjih disajnih puteva Hipoksija ¹ Produktivni kašalj ¹ Smanjen forsirani ekspiratorni volumen vazduha ¹ Bol u grudima ¹ Nadraženost grla ¹
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje uzrokovano kašljem Povraćanje	Mučnina ² Povraćanje ¹ Proliv ¹ Podrigivanje Nadutost Gastroezofagealna refluksna bolest Glosodinija Dizanje želuca ² Stomatitis Bol u gornjem delu abdomena ¹ Aftozni stomatitis ¹ Odinofagija ¹ Povraćanje uzrokovano kašljem ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Akne Hladan znoj Pruritus Osip Pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema, i vezivnog tkiva			Mišićno-koštani bol u grudima Artralgija Bol u leđima Ukočenost zglobova Mišićno-koštani bol
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Inkontinencija mokraće
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bolest nalik gripu Umor ² Bol zbog hernije Malaksalost Pireksija
Ispitivanja			Povišene vrednosti

			alkalne fosfataze u krvi ¹
--	--	--	---------------------------------------

¹Neželjena reakcija koja se pojavila na dan pregleda.

²Neželjena reakcija koja se pojavila tokom faze lečenja i na dan pregleda.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Dvadeset sedam (7%) pacijenata od 389 uključenih u studiju 301 i 14 (4,1%) pacijenata od 342 uključenih u studiju 302 nisu razvrstani zbog pozitivnog testa tolerancije na manitol (MTT, engl. *mannitol tolerance test*). U studiji 301, najučestaliji događaji zabeleženi tokom MTT bili su kašalj kod 18 (4,8%) ispitanika, zviždanje/bronhospazam kod osam (2,1%) ispitanika i nelagodnost u grudima kod šest (1,6%) ispitanika. U studiji 302, najučestaliji klinički znak ili simptom zabeležen tokom MTT bio je kašalj (7,9%).

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 6 do 17 godina)

Učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod dece slični su onima zabeleženim kod odraslih.

Početna doza (uzrasta od 6 do 17 godina)

Najčešće zabeležena neželjena reakcija povezana sa upotrebom leka Bronchitol tokom procene početne doze kod pedijatrijske populacije je kašalj (4,8% pacijenata).

Najvažnija neželjena reakcija povezana sa upotrebom leka Bronchitol tokom procene početne doze kod pedijatrijske populacije je bronhospazam.

Režim primene terapijske doze (uzrasta od 6 do 17 godina)

Najčešća zabeležena neželjena reakcija povezana sa upotrebom leka Bronchitol je kašalj. Kašalj je primećen kod 7,8% pacijenata u odnosu na 3,8% pacijenata iz kontrolne grupe.

Najvažnija neželjena reakcija povezana sa upotrebom leka Bronchitol je hemoptiza.

Tabela 2: Učestalost neželjenih reakcija izazvanih lekom Bronchitol tokom faze lečenja i na dan pregleda - pedijatrijska populacija (uzrasta od 6 do 17 godina)

MedDRA klase sistema organa (SOC)	Veoma česta	Česta	Povremena
Psihijatrijski poremećaji			Početna nesanica
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Vrtoglavica ²
Poremećaji uha i labirinta			Bol u uhu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji.		Kašalj ² Pogoršanje stanja ² Hemoptiza Faringolaringealni bol Prisustvo bakterija u sputumu Nelagodnost u grudima ² Zviždanje Astma Produktivni kašalj	Bronhitis Bronhopneumonija Disfonija Hiperventilacija Promena boje sputuma Nadraženost grla ¹ Faringitis Infekcija gornjih disajnih puteva Bronhospazam ¹ Dispneja Nelagodnost u grudima ¹ Bol u grudima ¹
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje Povraćanje uzrokovano kašljem	Mučnina ² Povraćanje ¹ Odinofagija ¹ Povraćanje uzrokovano kašljem ¹

			Dizanje želuca ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pruritus Pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mišićno-koštani bol u grudima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Inkontinencija mokraće
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Pireksija

¹Neželjena reakcija koja se pojavila na dan pregleda.

²Neželjena reakcija koja se pojavila tokom faze lečenja i na dan pregleda.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod osetljivih osoba, u slučaju prekomerne inhalacije može doći do bronhokonstrikcije. Ukoliko dođe do preteranog kašljanja i bronhokonstrikcije, treba dati beta₂ agonist i kiseonik, ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade; mukolitici.

ATC šifra: R05CB16

Mehanizam dejstva

Bronchitol je lek za inhalaciju sa hiperosmotskim dejstvom. Iako tačan mehanizam dejstva nije poznat, inhalirani manitol može promeniti viskoelastična svojstva sekreta, povećati hidraciju pericilijarnog tečnog sloja i doprineti pojačanom uklanjanju zaostalog sekreta iz sluznice putem mukocilijarne aktivnosti. Produktivni kašalj može doprineti uklanjanju sputuma.

Farmakodinamsko dejstvo

U otvorenoj studiji reakcije na dozu u ITT populaciji, DPM-CF-202, srednja (SD) procentna promena vrednosti FEV₁ za dozu od 400 mg iznosila je 8,75 (SD: 12,4), a -1,569 (SD: 9,0) za dozu od 40 mg (p < 0,0001).

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedene su dve dvostruko slepe, randomizovane, paralelne, kontrolisane, intervencijske studije faze 3 u trajanju od 26 nedelja (DPM-CF-301 i DPM-CF-302) u kojima je 324 (DPM-CF-301) i 318 (DPM-CF-302) pacijenata uzrasta od 6 godina i više godina razvrstano u odnosu 3 : 2, u grupu koja dva puta dnevno sprovodi inhalaciju manitolom od 400 mg i kontrolnu grupu (inhalacija manitolom od 50 mg

dva puta dnevno). Dvadeset sedam (7%) od 389 pacijenata uključenih u studiju 301 i 14 (4,1%) pacijenata od 342 pacijenta uključena u studiju 302 nisu razvrstana zbog pozitivnog testa tolerancije na manitol (MTT), koja se definiše kao 1) smanjenje vrednosti FEV₁ za > 20% u odnosu na početnu vrednost u srednjoj tački (4. korak); ili 2) smanjenje početne vrednosti za > 20 % u odnosu na početnu vrednost na kraju testa i nemogućnost vraćanja na < 20% u toku 15 minuta; ili 3) smanjenje vrednosti FEV₁ za > 50% u odnosu na srednju vrednost na kraju testa (6. korak); ili 4) smanjenje vrednosti SpO₂ na < 89% tokom postupka. Testovi tolerancije na manitol (MTT) za dodatnih 4% (n = 27) pacijenata iz dve studije nisu bili potpuni, pa ti pacijenti takođe nisu bili razvrstani.

Srednji (SD) procenat početne vrednosti FEV₁ procenjen u studiji DPM-CF-301 (bezbednosna populacija, N = 295) iznosio je 62,4 (SD: 16,45) za grupu koja je uzimala manitol i 61,4 (SD: 16,13) za kontrolnu grupu. Ti podaci su za studiju DPM-CF-302 (N = 305) sledeći: 65,24 (SD: 13,90) i 64,35 (SD: 15,29). U studiji DPM-CF-301, 64,4 % populacije pacijenata činile su odrasle osobe, dok je ista brojka u ispitivanju DPM-CF-302 bila 49,5%. Pedeset pet procenata (%) pacijenata u studiji DPM-CF-301 primalo je rekombinantnu humanu deoksiribonukleazu I (rhDNase), dok je ta brojka u studiji DPM-CF-302 bila 75%. Procenat pacijenata koji su primali antibiotike inhalacijom iznosio je 55% u studiji DPM-CF-301, a 56% u studiji DPM-CF-302. Istovremena primena hipertoničnog rastvora NaCl nije bila dopuštena u tim ispitivanjima.

Primarni prethodno specifikovan parametar praćenja tj. promena FEV₁ (ml) u odnosu na početnu vrednost kod modifikovane ITT (mITT) populacije (n = 269 u studiji DPM-CF-301; n = 297 u studiji DPM-CF-302) upoređena sa kontrolom tokom razdoblja od 26 nedelja prikazana je u tabeli 1, zajedno s vrednošću FEV₁ prikazanom u obliku apsolutne i relativne promene predviđenog procenta (%).

Tabela 1 – Promena vrednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrednost tokom 26 nedelja u mITT i odraslim populacijama

	Procena veličine dejstva			
	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	FEV ₁ (95% CI)	P vrednost	FEV ₁ (95% CI)	P vrednost
	Ukupna populacija			
	N = 269		N = 297	
Apsolutni mL	94,5 (46,2; 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97; 110,3)	0,059
Predviđeni apsolutni %	2,4 (0,9; 3,9)	0,001	1,9 (-0,02; 3,8)	0,052
Predviđeni relativni %	3,5 (1,0; 6,1)	0,007	3,6 (0,3; 6,9)	0,033
	Odrasla populacija			
	N = 171		N = 144	
Apsolutni mL	108,5 (47,6; 169,4)	<0,001	85,9 (4,6; 167,3)	0,038
Predviđeni apsolutni %	2,7 (0,9; 4,5)	0,004	2,3 (-0,4; 5,1)	0,095
Predviđeni relativni %	4,3 (1,1; 7,5)	0,008	5,0 (0,2; 9,8)	0,040

Za osobe koje su uzimale rhDNase u studiji 301, procenjena relativna predviđena promena FEV₁ % u odnosu na početnu vrednost tokom 26 nedelja iznosila je 2,83 (95% CI -0,62, 6,27). Relativna promena za osobe koje nisu uzimale rhDNase iznosila je 4,30 (95% CI 0,53, 8,07). U studiji 302, relativna promena (95% CI) za osobe koje su uzimale rhDNase iznosila je 3,21 (-0,61, 7,03), a 4,73 (-1,93, 11,40) za osobe koje nisu uzimale rhDNase.

Broj ispitanih s barem jednom protokolom definisanom pulmonalnom egzacerbacijom (PDPE, definisan prisustvom barem 4 simptoma i znaka i upotrebom intravenskih antibiotika) iznosio je

18,1% u grupi koja je uzimala manitol, a 28% u kontrolnoj grupi studije 301 (ITT populacija). U studiji 302, PDPE je imalo 15,2% ispitanika iz grupe koja je uzimala manitol i 19% ispitanika iz kontrolne grupe.

Procenjeni učinak lečenja (srednja promena i 95% CI u odnosu na početnu vrednost tokom 26 nedelja, mITT populacija) na FVC iznosio je 108,78 mL (95% CI: 49,21, 168,35) u studiji 301, a 71,4 mL (95% CI: 10,57, 132,13) u studiji 302.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Bronchitol kod dece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene (videti odeljak 4.2).

U studijama DPM-CF-301 i 302, predviđeni relativni % FEV₁ u odnosu na kontrolnu grupu kod dece (uzrasta od 6 do 11 godina) je poboljšao se za 0,44% (95% CI -5,90, 6,77, N = 43), odnosno 6,1% (95% CI -1,28, 13,54, N = 59) tokom 26 nedelja (p = 0,892 i 0,104).

Poređenjem s kontrolnom grupom, predviđena relativna promena % FEV₁ kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) poboljšala se za 3,31% (95% CI -2,29, 8,90, N = 55), odnosno 0,42% (95% CI -5,45, 6,29, N = 94) tokom 26 nedelja (p = 0,245 i 0,888).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

U studiji sprovedenoj na 18 zdravih odraslih muških dobrovoljaca, apsolutna bioraspoloživost manitola u obliku praška za inhalaciju u poređenju sa manitolom koji se uzima intravenski iznosila je 0,59% ± 0,15.

Stopa i opseg apsorpcije manitola nakon inhalacije bili su vrlo slični onima koji su zabeleženi nakon peroralne primene. T_{max} nakon inhalacije iznosio je 1,5 ± 0,5 časova.

U studiji sprovedenoj na 9 pacijenata sa cističnom fibrozom (6 odraslih, 3 adolescenata), primenom jedne doze od 400 mg manitola za inhalaciju (1. dan), a potom dva puta dnevno tokom 7 dana (2.-7. dan), farmakokinetički parametri bili su slični za odrasle i adolescente, osim dužeg prosečnog prividnog terminalnog poluvremena kod adolescenata (1. dan = 7,29 časova, 7. dan = 6,52 časa) u odnosu na odrasle osobe (1. dan = 6,10 časova, 7. dan = 5,42 časa). Poređenjem PIK između 1. i 7. dana pokazalo je nezavisnost farmakokinetike od vremena, ukazujući na linearnost pri visini doze koja je korišćena u ovoj studiji.

Biotransformacija

Mali procenat sistemski resorbovanog manitola metaboliše se u jetri na glikogen i ugljen-dioksid. Studije sprovedene na pacovima, miševima i ljudima su pokazale da manitol nema toksične metabolite. Metabolički put inhaliranog manitola nije istražen u farmakokinetičkim studijama.

Distribucija

Ispitivanja depozicije leka u plućima pokazala su depoziciju inhaliranog manitola od 24,7%, čime je potvrđena njegova distribucija do ciljnog organa. Pretkliničke toksikološke studije pokazuju da se manitol inhaliran u pluća resorbuje u krvotok, uz postizanje maksimalne koncentracije u serumu nakon 1 časa. Nema dokaza da se manitol akumulira u telu, zbog čega distribucija inhaliranog manitola nije istražena u PK studijama.

Eliminacija

Kumulativna količina manitola koji se izlučuje urinom tokom 24 časa bila je slična za inhalirani (55%) i oralno uzet (54%) manitol. Pri intravenskoj primeni, manitol se eliminiše glomerularnom filtracijom, uglavnom nepromenjen, pri čemu se za 24 časa urinom izluči 87% doze. Srednje terminalne poluvreme eliminacije kod odraslih osoba iznosilo je približno 4 do 5 časova iz seruma, a približno 3,66 časova iz urina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Bronchitol kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 18 godina nisu ustanovljene.

Ograničeni dostupni podaci o primeni kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina ukazuju da su farmakokinetička svojstva inhaliranog manitola slična onima kod odraslih osoba.

Nema dostupnih podataka za decu uzrasta ispod 12 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nakon 13 nedelja primene manitola na pacovima muškog pola putem inhalacije, primećen je povećan broj cirkulišućih limfocita i plazmocitoza mandibularnih limfnih čvorova pri dozama koje su 9,3 puta veće od maksimalne doze. Povećan broj limfocita je bio u granicama prijavljenih kontrolnih vrednosti, nije se povećavao i u osnovi je normalizovan do završetka faze ispitivanja na živim životinjama i nakon ukidanja terapije. Taj uticaj nije primećen kod drugih vrsta i nije rezultirao kliničkim znacima. Kod pasa je primećena povećana pojava kašlja tokom i odmah nakon primene doze za niske i visoke inhalirane doze manitola. Nije bilo neželjenih reakcija povezanih sa lečenjem nakon uzimanja doze koja je 13 puta veća od maksimalne terapijske doze.

U standardnom nizu testova na genotoksičnost nisu otkriveni mutageni ni genotoksični učinci manitola.

Manitol nije imao nadražujuća svojstva nakon izolovanog ispitivanja u oku goveda, kao ni nakon uvođenja u oko kunića.

Nakon davanja prehranbenog manitola ($\leq 5\%$) miševima i pacovima tokom 2 godine nije bilo dokaza o kancerogenosti. Studije kancerogenosti inhalacijskog manitola nisu sprovedene.

Studije toksičnosti inhalacijskog manitola na reprodukciju i razvoj nisu sprovedene. Međutim, ispitivanja koja su uključivala druge načine primene manitola pokazala su da nema štetnih dejstava na preživljavanje fetusa kod miševa, pacova i hrčaka, kao ni na razvoj embriona i fetusa kod pacova i kunića.

Studije uticaja inhaliranog manitola na reprodukciju kod životinja nisu sprovedene. Međutim, studije koje su uključivale peroralnu primenu manitola nisu dokazale teratogeni učinak na miševe ili pacove pri dozama do 1,6 g/kg, kao ni na hrčke pri dozi od 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Nema.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Po isteku nedelju dana od prve upotrebe inhalator i njegov zatvarač treba baciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Kapsula se sme izvaditi iz blistera isključivo neposredno pre upotrebe.
Kapsula se mora upotrebiti odmah nakon vađenja iz blistera.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PA/PVC/Al blister koji sadrži 10 kapsula.

Spoljašnje pakovanje leka za početno doziranje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister (ukupno 10 kapsula), jedan inhalator i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje leka za dvonedeljnu terapiju je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 28 blistera (ukupno 280 kapsula), dva inhalatora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Bronchitol, 40 mg, prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 10 x 40 mg: 515-01-04214-16-001

Bronchitol, 40 mg, prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 280 x 40 mg: 515-01-04215-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2017.