



TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının Sədri

E.M.Ağayev

5 may 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

BRONXİTOL-FARMAKSİS 40 mq inhalyasiya üçün dozalanmış toz sərt kapsullarda
BRONCHITOL-PHARMAXIS

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Mannitol

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 kapsulda 40 mq mannitol vardır.

Köməkçi maddələr: jelatin, qara dəmir oksidi (E172), şellak (E904), propilenqlikol (E1520), dehidratlaşmış spirt (E1510), izopropil spirti, butil spirti, təmizlənmiş su, güclü ammoniyak (E 527), kalium hidroksid (E525).

Təsviri

Bərk kapsullarda inhalyasiya üçün tozdur.

Üzərində "PXS 40 mq" yazısı çap edilmiş şəffaf bərk kapsulda ağ tozdur.

Farmakoterapevtik qrupu

Mukolitiklər.

ATC kodu: R05CB16.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Təsir mexanizmi

BRONXİTOL-FARMAKSİS in tərkibində inhalyasiya formasında olması üçün spreylə qurudulmuş mannitol var. Spreylə qurudulmuş mannitol inhalyasiya üçün xüsusi cihaz vasitəsilə istifadə olunmalıdır. Mannitol ilə inhalyasiya kistik fibroz üçün səciyyəvi olan mukosiliar klirensin pozulmasını tənzimləməklə, ağciyərlərin təmizlənməsi üçün nəzərdə tutulmuşdur. Dəqiq təsir mexanizmi məlum olmasa da, inhalyasiya edilən mannitol seliyin viskoelastik xüsusiyyətlərini dəyişə bilər, perisiliar maye təbəqəsinin hidratasiyasını və toplanmış bəlgəmin öskürəklə xaric olunmasını artırır.

Klinik sınaqlar

Kistik fibrozlu olan xəstələr üzərində 3 ədəd, 26 həftəlik randomizə olunmuş, ikili kor, paralel, nəzarətli 3-cü Faza tədqiqatı aparılmışdır. DPM-CF-301 və DPM-CF-302 tədqiqatlarında, 6 və ya daha çox yaşı olan xəstələr aşağıdakı qaydada 3:2 nisbətində təsadüfi şəkildə seçilmişdir: (1) gündə iki dəfə 400 mq mannitol inhalyasiya edilmiş qrup və (2) nəzarət qrupu (gündə iki dəfə 50 mq mannitol inhalyasiya edilmişdir). Üçüncü tədqiqatda (DPM-CF-303), 423 nəfər yaşlı xəstə 1:1 nisbətində gündə iki dəfə 400 mq mannitol inhalyasiya edilən qrupa və ya nəzarət qrupuna randomizə olunmuşdur.

Mannitola qarşı dözümlülük testindən (MTT) keçmədiyinə görə randomizə olunmayan xəstələrin sayı DPM-CF-301 tədqiqatında 27/389 (7%), DPM-CF-302 tədqiqatında 14/342 (4%) və DPM-CF-303 tədqiqatında 25/486 (5.1%) olmuşdur. Əlavə olaraq, ilk iki tədqiqatdan 4% (27 nəfər) xəstə və DPM-CF-303 tədqiqatından 1.4% (7/486) xəstə MTT testini tamamlamamışdır və randomizə olunmamışdır.

Randomizə olunmuş, lakin tədqiq olunan dərmanı qəbul etməzdən əvvəl tədqiqatda iştirakını dayandıran xəstələrin sayı DPM-CF-301 tədqiqatında 29 (Mannitol: 15; nəzarət: 14), DPM-CF-302 tədqiqatında 13 (mannitol: 8; nəzarət: 5) və DPM-CF-303 tədqiqatında 3 (mannitol: 2; nəzarət:1) olmuşdur.

Bundan başqa, DPM-CF-301 tədqiqatında 50 (16.9%), DPM-CF-302 tədqiqatında 20 (6.6%) və DPM-CF-303 tədqiqatında 25 (5.9%) xəstə 26 həftə ərzində razılığını geri götürmüşdür.

DPM-CF-301 tədqiqatında tədqiq olunan dərmanı qəbul edən xəstələrdən, mannitol qrupunda 28/177 (15.8%) xəstə və nəzarət qrupunda 10/118 (8.5%) xəstədə əlavə təsirlər yaranmış və tədqiqat dayandırılmışdır. DPM-CF-302 tədqiqatında müvafiq rəqəmlər mannitol qrupunda 13/184 (7.1%) xəstə və nəzarət qrupunda 5/121 (4.1%) xəstə olmuşdur; və DPM-CF-303 tədqiqatında mannitol qrupunda 8/207 (3.9%) nəzarət qrupunda isə 7/213 (3.3%) xəstə olmuşdur. Tədqiqatın dayandırılmasına səbəb olan ən çox rast gəlinən əlavə təsirlərə öskürəyin artması, vəziyyətin ağırlaşması və qanhayxırma aid idi.

Cədvəl 5-də əvvəlcədən müəyyən edilmiş ilkin son nöqtə üzrə nəticələr göstərilir (FEV1 ilkin göstəricilərinə əsasən əmələ gələn dəyişiklik)

Cədvəl 5: 26 həftədən sonra FEV1-də əmələ gələn dəyişiklik (müalicə olunmaq niyyətində olan insanlar)									
	DPM-CF-301			DPM-CF-302			DPM-CF-303		
	N	FEV1 (ml) (95% CI)	p- dəyəri	N	FEV1 (ml) (95% CI)	p- dəyəri	N	FEV1 (ml) (95% CI)	p- dəyəri
Bütün yaşlar	295	94.5 (46.2, 142.7)	< 0.001	305	54.1 (-2.0,110.3)	0.059	423	54 (8,100)	0.020
6-11 yaş	48	49.1 (-71.3, 169.5)	0.422	59	81.1 (-45.3,207.6)	0.208	---		
12-17 yaş	57	78.0 (-28.8, 184.7)	0.151	95	-9.5 (-108.9, 89.9)	0.851			
18 yaşdan yuxarı	190	108.5 (47.6, 169.4)	< 0.001	151	85.9 (4.6, 167.3)	0.038	423	54 (8,100)	0.020

Qeyd: 3 tədqiqatda təhlil metodlarında bəzi fərqlər olub. DPM-CF-303-də çatışmayan məlumatların hesablanması itki səbəbi yanaşmasından istifadə edərək təyin etmə əsasında həyata keçirilən baza səviyyəsində müşahidədən istifadə olunmaqla həyata keçirilib, DPM-CF-301 və ya DPM-CF-302-də hesablanma həyata keçirilməyib.

DPM-CF-301 tədqiqatında dornaz alfa istifadəçiləri üçün 26 həftədən sonra FEV1-də nəzarətdən irəli gələn dəyişiklik 77.6 ml olmuşdur (95% CI 18.2, 137.1); qeyri istifadəçilər: 89.6 ml (95 % CI 25.4, 153.8). DPM-CF-302 tədqiqatında müvafiq nəticələr dornaz alfa istifadəçiləri üçün 43.5 ml (95% CI -19.8, 106.8); qeyri istifadəçilər üçün 86.5 ml olmuşdur (95% CI -23.8, 196.8), DPM-CF-303 tədqiqatında isə müvafiq nəticələr dornaz alfa istifadəçiləri üçün 29 ml (95% CI -23, 81); qeyri istifadəçilər üçün 112 ml olmuşdur (95% CI 22, 202)

DPM-CF-301 tədqiqatında ən azı bir protokol əsasında müəyyən edilmiş pulmonar kəskinləşməsi olan tədqiqat iştirakçılarının sayı (4-dən çox əlamət və simptom və venadaxili antibiotiklərin istifadəsi) mannitol qrupunda 18.1 % və nəzarət qrupunda 28% olmuşdur; müvafiq olaraq DPM-CF-302 tədqiqatında 15.2-19.0% və DPM-CF-303 tədqiqatında 13.4-13.6% olmuşdur.

Farmakokinetik xüsusiyyətləri

Absorbsiya

18 nəfər Aridol inhalyatorundan istifadə edən sağlam kişi könüllü üzərində aparılan tədqiqatda, vena daxilində qəbul edilən mannitol ilə müqayisədə inhalyasiya olunan mannitol tozunun mütləq biomənimsənilməsi 0.59 ± 0.15 olmuşdur. Inhalyasiya vasitəsilə qəbul edildikdən sonra mannitolun absorbsiya dərəcəsi peroral qəbuldan sonra sonra müşahidə olunan ilə oxşar olmuşdur. T_{max} inhalyasiyadan sonra $T_{max} 1.5 \pm 0.5$ saat olmuşdur.

9 nəfər kistik fibrozu olan xəstələrlə tədqiqat zamanı (6 nəfər yaşlı, 3 nəfər yeniyetmə), birinci gün gündə bir dəfə və sonra 7 gün ərzində (2-7-ci günlər) gündə iki dəfə 400 mq mannitolun inhalyasiyasından istifadə edərək, farmakokinetik parametrlər yaşlılar və yeniyetmələr üçün oxşar olmuşdur, istisna olaraq yaşlılarla müqayisədə (1-ci gün = .10 saat, 7-ci gün = 5.42 saat) yeniyetmələr üçün (1-ci gün = 7.29 saat, 7-ci gün = 6.52 saat) terminal yarımparçalanma dövrü uzun olmuşdur. Ümumiyyətlə, bu tədqiqatda 1-ci və 7-ci gün arasında AUC göstəricisinin müqayisəsi

farmakokinetikanın vaxtdan asılı olmadığını göstərməklə, dozadan asılı xəttliliyini nümayiş etdirmişdir.

Paylanması

Ağciyərlərdə toplanmasını öyrənən tədqiqatlarda inhalyasiya olunmuş mannitolun 24,7-nin toplanması müşahidə olunmuşdur ki, bu da onun hədəf orqanda paylanmasını təsdiq edir. Klinikaya qədərki toksikoloji tədqiqatlar göstərir ki, ağciyərlərə inhalyasiya edilmiş mannitol qan dövranına sorularaq, zərdabda (serum) maksimal konsentrasiyaya 1 saat ərzində çatır. 18 nəfər sağlam insan üzərində aparılan mannitolun farmakokinetik tədqiqatı zamanı 500 mq venadaxili dozadan sonra paylanma həcmi 34.3 ± 13.8 l olmuşdur. Mannitolun bədəndə toplanması barədə heç bir sübut yoxdur, odur ki, inhalyasiya olunan mannitolun paylanması PK tədqiqatlarında müşahidə olunmamışdır.

Metabolizm

Mannitol ağızdan və ya inhalyasiya yolu ilə qəbul edildikdən sonra metabolizmə uğrayır (bağırsağ mikroflorası vasitəsilə), lakin venadaxilinə qəbuldan sonra metabolizm az miqdarda müşahidə olunur. Ümumi absorbsiya olunan mannitolun az faizi qaraciyərdə qlikogen və karbon dioksida qədər metabolizmə uğrayır. Siçovullar, siçanlar və insanlar üzərində aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, mannitolun toksik metabolitləri yoxdur. Inhalyasiya olunmuş mannitolun metabolizm yolu PK tədqiqatlarında öyrənilməmişdir.

Xaric olması

24 saat ərzində toplanan sidikdə xaric olunan mannitolun miqdarı inhalyasiya olunmuş (55%) və ağızdan qəbul edilmiş (54%) mannitol üçün oxşar olmuşdur. Vena daxili istifadə zamanı mannitol yumaqcıqlardan dəyişikliyə uğramadan filtrasiya olunur və dozanın 87%-i 24 saat ərzində sidiklə ifraz edilir. Yaşlı insanlarda orta terminal yarımparçalanma dövrü zərdabda təxminən 4.5 saat və sidikdə 3.66 saat olmuşdur.

Klinikaya qədər təhlükəsizlik məlumatları

Genotoksiklik

Mannitolla aparılan standart genotoksiklik sınaqları zamanı heç bir mutagen və ya klastogen təsir aşkar edilməmişdir.

Karsinogenlik

2 il ərzində siçan və siçovullarda dietik mannitol ($\leq 5\%$) qəbul edilən zaman heç bir karsinogenlik müşahidə olunmamışdır. Inhalyasiya olunan mannitol ilə karsinogenlik tədqiqatları aparılmamışdır.

İstifadəsinə göstərişlər

Bronxitol-Farmaksis, altı yaş və ondan yuxarı uşaqlarda və böyüklərdə kistik fibrozun (CF) müalicəsi üçün ya dornaz alfaya əlavə terapiya olaraq, ya da dornaz alfaya qarşı dözümsüzlüyü olan və ya qeyri-adekvat cavab verən xəstələrdə göstərilir.

Əks göstərişlər

Mannitola və ya kapsulun tərkibindəki hər hansı maddəyə qarşı hiperhəssaslıq
Inhalyasiya olunmuş mannitola qarşı bronxial hiperreaktivlik

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Qanhayxırma

Kistik fibroz zamanı aparılan klinik araşdırmalarda Bronxitol-Farmaksisin qəbulu zamanı qanhayxırma tez-tez qeydə alınmışdır.

Əvvəlki 3 ay ərzində anamnezində əhəmiyyətli qanhayxırma epizodları (> 60 ml) olan xəstələrdə Bronxitol-Farmaksis tədqiq edilməmişdir. Bu səbəbdən, həmin xəstələr diqqətlə izlənilməli və massiv qanhayxırma hallarında Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi dayandırılmalıdır. Massiv/ciddi qanhayxırma aşağıdakı hallarda olur:

- 24 saat müddətində kəskin qanaxma >240 ml
- bir neçə gün ərzində gündə 100 ml-dən çox təkrarlanan qanaxma

Kiçik qanhayxırma (hemoptiz) epizodlarından sonra Bronxitol-Farmaksisin təkrar istifadəsi və ya dayandırılması klinik qiymətləndirməyə əsaslanmalıdır. (Əlavə təsirlər bölməsinə baxın.)

Astma

Astma xəstələrində Bronxitol-Farmaksisin effektivliyi/təhlükəsizliyi rəsmi olaraq tədqiq edilməmişdir. Astma xəstələri Bronxitol-Farmaksisin başlanğıc dozadan sonra astma simptomlarının və əlamətlərinin pisləşməsinə görə diqqətlə izlənilməlidir.

Bronxitol-Farmaksisin terapevtik istifadəsi zamanı xəstələrə astma simptomlarının və əlamətlərinin pisləşməsinə həkimlərinə bildirmələri tövsiyə edilməlidir. Müalicə nəticəsində astmanın induksiya olunması sübut olunarsa, həkim Bronxitol-Farmaksisin davamlı istifadəsinin faydalarının xəstə üçün yaratdığı risklərdən üstün olub-olmadığını dəyərləndirməlidir. Bronxospazm bronxodilatatorla və ya tibbi baxımdan müvafiq qaydada müalicə edilməlidir.

Mannitola qarşı hiperreaktivlik

Bronxitol-Farmaksisin istifadəsinə başlamazdan əvvəl inhalyasiya olunmuş mannitola qarşı bronxların hiperreaktivliyinə görə ilkin dozanın qiymətləndirilməsi zamanı üçün xəstələrə nəzarət edilməlidir. Əgər xəstələr spirometriya müayinəsini keçə bilmirlərsə və ya ilkin dozanın qiymətləndirməsini tamamlaya bilməzlərsə, onlara Bronxitol-Farmaksis təyin edilməməlidir. Əgər xəstələr hiperhəssasdırlarsa, onlara Bronxitol-Farmaksisin terapevtik dozası təyin edilməməlidir. Bronxların hiperreaktivliyinin monitorinqi zamanı adi ehtiyat tədbirləri görülür. Müalicə nəticəsində yaranan hiperreaktivliyə şübhə varsa, Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi dayandırılmalıdır.

Bronxospazm

Bronxitol-Farmaksis, inhalyasiya olunmuş mannitolun başlanğıc dozasına hiperhəssaslıq göstərməyən xəstələrdə belə müalicə tələb edən bronxların daralmasına (bronxokonstriksiyası)/bronxospazmına səbəb ola bilər. Bronxospazm bronxodilatatorla və ya müvafiq dərman preparatları ilə müalicə edilməlidir.

Əgər müalicənin bronxospazm yaratmasına şübhə varsa, həkim Bronxitol-Farmaksisin davamlı istifadəsinin faydalarının xəstə üçün yaratdığı riskdən üstün olub-olmadığını qiymətləndirməlidir.

Bronxitol-Farmaksislə müalicəyə başladıqdan sonra təqribən 6 həftə ərzində bütün xəstələr dərman vasitəsilə bağlı yaranan bronxospazmın əlamətlərinə görə müayinə olunmalıdır. Qeyri-müəyyənlik olarsa, ilkin doza ilə qiymətləndirmə yenidən aparılmalıdır.

Öskürək

Klinik tədqiqatlarda Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi zamanı öskürək tez-tez qeyd edilir.

Bəlgəmin xaric olunması ilə müşayiət olunan öskürək seliyyin təmizlənməsi üçün faydalı ola bilər.

Xəstələrə müalicə zamanı inhalyasiya texnikasından düzgün istifadəyə dair təlim keçilməli və Bronxitol-Farmaksisdən istifadə zamanı davamlı öskürək görüldükdə həkimlərinə bildirmələri tövsiyə edilməlidir.

Ağciyər funksiyasının pozulması

FEV₁ göstəricisi proqnozlaşdırılan göstəricinin 30%-dən az xəstələrdə təhlükəsizlik və effektivlik müəyyən olunmamışdır. Həmin xəstələrə Bronxitol-Farmaksisdən istifadə tövsiyə olunmur.

Kistik fibroz mənşəli olmayan bronxoektaziya:

Kistik fibroz mənşəli olmayan bronxoektaziyası olan xəstələrdə təhlükəsizlik və effektivlik müəyyən edilməmişdir. Bu səbəbdən, Bronxitol-Farmaksis ilə müalicə tövsiyə olunmur.

Qaraciyər çatışmazlığı zamanı istifadəsi

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə Bronxitol-Farmaksis rəsmi olaraq tədqiq edilməmişdir. Bu xəstə qrupu üçün xüsusi doza tövsiyələri yoxdur.

Böyrək çatışmazlığı zamanı istifadəsi

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə Bronxitol-Farmaksis rəsmi olaraq tədqiq edilməmişdir. Bu xəstə qrupu üçün xüsusi doza tövsiyələri yoxdur.

Böyüklərdə istifadəsi

2 və 3-cü Faza tədqiqatlarında xəstələrin orta yaşı təxminən 22 idi. 3-cü Faza tədqiqatlarında ən böyük xəstənin yaşı 78 idi. Böyüklərdə istifadə üçün xüsusi doza tövsiyələri yoxdur.

Uşaqlarda istifadəsi

Bronxitol-Farmaksisdən təhlükəsizliyi və effektivliyi haqqında kifayət qədər məlumat olmadığı üçün 6 yaşdan aşağı uşaqlarda istifadəsi tövsiyə olunmur.

Laboratoriya testlərinə təsirləri

Hematoloji, qaraciyər funksiyalarının testi və ya sidik cövhəri və elektrolit müayinələrinin parametrlərinə hər hansı bir təsir müşahidə olunmur.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Klinik tədqiqatlarda Bronxitol-Farmaksis mukolitiklər, antibiotiklər, bronxodilatatorlar, mədəaltı vəzinin fermentləri, vitaminlər, inhalyasiya edilən və sistem kortikosteroidlər və ağrıkəsicilər kimi kistik fibrozun müalicəsində istifadə olunan standart preparatlarla yanaşı istifadə edilmişdir. Lakin, qarşılıqlı təsiri öyrənmə tədqiqatları aparılmamışdır.

Hamiləlik və laktasiya zamanı istifadəsi

Fertillik

Inhalyasiya olunmuş mannitolun fertilliyə təsiri tədqiq edilməmişdir.

Hamiləlik dövründə istifadəsi – Hamiləlik Kategoriyası B₂

Heyvanlar üzərində inhalyasiya edilən mannitol ilə reproduktivlik tədqiqatları aparılmamışdır. Lakin, ağızdan qəbul edilən mannitolla aparılan tədqiqatlarda, siçanlar və ya siçovullarda gündəlik 1.6q/kq-a qədər dozanın və ya dağsiçanlarında gündəlik 1.2q/kq/gün dozanın tətbiqi zamanı teratogen təsir müşahidə olunmamışdır.

Ana və/və ya dövlə mümkün hiperhəssaslıq reaksiyasının təsiri məlum olmadığından, hamilə qadınlara Bronxitol-Farmaksis təyin edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır. Ehtiyat tədbiri olaraq hamiləlik dövründə Bronxitol-Farmaksisun istifadəsindən çəkinmək məsləhət görülür.

Laktasiya dövründə istifadəsi

Mannitolun ana südü ilə xaric olub-olmadığı bilinmir. Mannitolun südlə xaric olunması heyvanlarda tədqiq edilməmişdir.

Ana südü ilə qidalandırmanın yenidən doğulmuş üçün faydasını və Bronxitol-Farmaksis ilə müalicənin qadına faydasını nəzərə alaraq, ana südü ilə qidalandırmanı davam etdirib-etdirməmək və ya Bronxitol-Farmaksis ilə terapiyanı davam etdirib-etdirməmək barədə qərar qəbul edilməlidir.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Bu dərman vasitəsinin nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri onun qeydiyyatı zamanı dəyərləndirilməmişdir.

İstifadə qaydası və dozası

Bronxitol-Farmaksis ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl, bütün xəstələrdə inhalyasiya olunmuş mannitola qarşı bronxların hiperreaktivliyinə görə ilkin dozanın qiymətləndirilməsi aparılmalıdır. ("*Əks göstərişlər*" bölməsinə baxın). Spirometriyaya əks göstərişi olan və bu səbəbdən ilkin dozanın qiymətləndirilməsi aparıla bilməyən xəstələrə Bronxitol-Farmaksis təyin edilməməlidir.

İlkin dozanın qiymətləndirilməsi:

Bronxitol-Farmaksisin (400 mq) ilkin dozası, təcrübəli bir həkimin və ya saturasiyanı (SpO₂) izləyə bilən, spirometriya apara bilən və kəskin bronxospazmı müalicə edə bilən, o cümlədən reanimasiya cihazlarından düzgün istifadə edə bilən təlimatlandırılmış tibb işçisinin nəzarəti altında istifadə olunmalıdır.

Xəstə başlanğıc dozadan 5-15 dəqiqə əvvəl, FEV₁ və SpO₂ göstəriciləri ölçüldükdən sonra bronxodilatatorlar qəbul etməlidir. Dozanın inhalyasiyasından 60 saniyə sonra FEV₁ və SpO₂ monitorinqi aparılmalıdır.

İlkin dozanın qiymətləndirilməsi aşağıdakı addımlara uyğun aparılmalıdır:

1-ci addım: Xəstənin başlanğıc FEV₁ və SpO₂ göstəriciləri ilkin dozanın tətbiqindən əvvəl ölçülür.

2-ci addım: Xəstə 40 mq (1x40 mq kapsul) inhalyasiya edir və SpO₂-yə nəzarət edilir.

3-cü addım: Xəstə 80 mq (2x40 mq kapsul) inhalyasiya edir və SpO₂-yə nəzarət edilir.

4-cü addım: Xəstə 120 mq (3x40 mq kapsul) inhalyasiya edir, FEV₁ ölçülür və SpO₂ izlənilir.

5-ci addım: Xəstə 160 mq (4x40 mq kapsul) inhalyasiya edir, FEV₁ ölçülür və SpO₂ izlənilir.

6-cı addım: Xəstənin FEV₁ göstəricisi son dozadan 15 dəqiqə sonra ölçülür.

Xəstəyə ilkin dozanın qiymətləndirilməsi zamanı inhalyatordan düzgün istifadə etməyi öyrətmək vacibdir.

Əgər xəstədə aşağıda göstərilənlərdən hər hansı biri baş verərsə, xəstədə mannitola qarşı hiperreaktivlik olduğu hesab olunur və bu xəstələrə terapeutik doza təyin olunmamalıdır:

- Qiymətləndirmənin istənilən mərhələsində SpO₂-də $\geq 10\%$ aşağı düşmə
- 240 mq dozada FEV₁ $\geq 20\%$ qədər aşağı düşürsə.
- Qiymətləndirmənin sonunda FEV₁ (başlanğıc səviyyədən) $\geq 20\%$ aşağı düşərsə və 15 dəqiqə ərzində başlanğıc səviyyənin $< 20\%$ -ə qədər bərpa olunmursa.
- Qiymətləndirmənin sonunda FEV₁ (başlanğıc səviyyədən) $\geq 50\%$ aşağı düşərsə.

Bütün xəstələr FEV₁ başlanğıc səviyyəyə qayıdana qədər izlənilməlidir.

Terapevtik doza

Terapevtik doza ilkin doza qiymətləndirilməsi aparılana qədər təyin edilməməlidir. Xəstə Bronxitol-Farmaksis ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl ilkin doza qiymətləndirməsindən keçməli və başa çatdırmalıdır.

Bronxitol-Farmaksis üçün tövsiyə olunan doza gündə iki dəfə 400 mq-dır.

Bunun üçün gündə 2 dəfə 10 x 40 mq olan kapsulların inhalyasiya cihazı vasitəsilə inhalyasiya edilməsi tələb olunur. Hər kapsul təxminən 32 mq dozanı təmin edir. Dozalar səhər və axşam, axşam yatmadan 2-3 saat əvvəl qəbul edilməlidir.

İstifadə qaydası

Bronxitol-Farmaksis qablaşdırmada təqdim edilən inhalyatordan istifadə etməklə inhalyasiya üçün nəzərdə tutulmuşdur. İstənilən başqa bir yolla və ya hər hansı bir digər inhalyatordan istifadə edərək qəbul edilməməlidir. Kapsullar udulmamalıdır.

Kapsulların hər biri ayrı-ayrılıqda cihaza daxil edilir. Kapsulların tərkibindəki toz bir və ya iki nəfəsalma ilə inhalyasiya cihazı vasitəsilə inhalyasiya olunur. Inhalyasiyadan sonra, hər boş kapsul inhalyasiya cihazına növbəti kapsul daxil edilməzdən əvvəl çıxarılır.

Inhalyasiya cihazı bir həftəlik istifadədən sonra dəyişdirilməlidir. Əgər inhalyatorun təmizlənməsi tələb olunarsa, cihazın boş olduğundan əmin olun, daha sonra ilıq su ilə yuyun və təkrar istifadə etməzdən əvvəl inhalyatorun havada yaxşı qurumasını gözləyin.

Bronxodilatator Bronxitol-Farmaksisdən istifadə edilməzdən 5-15 dəqiqə əvvəl qəbul edilməlidir. Tövsiyə olunan müalicə qaydası: bronxodilatator, Bronxitol-Farmaksis, fizioterapiya/məşq, daha sonra dornaz alfa (əgər varsa), inhalyasiya olunmuş antibiotiklər (əgər varsa).

Əlavə təsirləri

Başlanğıc dozanın qiymətləndirilməsi

Başlanğıc dozanın qiymətləndirilməsi zamanı Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi ilə əlaqədar ən çox müşahidə edilən əlavə təsir öskürəkdir.

Başlanğıc dozanın qiymətləndirilməsi zamanı Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi ilə əlaqədar yaranan mühüm əlavə təsir bronxospazmdir.

Terapevtik doza

Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi ilə əlaqədar ən çox müşahidə edilən əlavə təsir öskürəkdir. Müalicənin dayandırılmasına gətirib çıxaran öskürək də çox müşahidə edilən haldır.

Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi ilə əlaqədar yaranan ən mühüm əlavə təsir qanhayırmadır.

Cədvəl 1-də 3-cü Faza klinik tədqiqatlarda ən çox bildirilən əlavə təsirlər göstərilmişdir:

Cədvəl 1: Kor tədqiqat periodunda istənilən müalicə qrupunda $\geq 2.0\%$ MedDRA təsnifatına əsasən ən çox rast gəlinən əlavə təsirlər						
Əlavə təsir	DPM-CF-301 DB		DPM-CF-302 DB		DPM-CF-303 DB	
	Mannitol [N=177] %	Nəzarət [N=118] %	Mannitol [N=184] %	Nəzarət [N=121] %	Mannitol [N=207] %	Nəzarət [N=213] %
İnfeksiya və invaziyalar						
Yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası	7.9	6.8	5.4	9.1	7.2	5.2
Nazofaringit	14.1	14.4	6.0	5.0	5.8	4.7
Yuxarı tənəffüs yollarının virus mənşəli infeksiyası	0.0	3.4	0.5	0.0	4.8	2.8
Sinusit	1.7	0.8	4.3	5.8	2.4	4.2
Rinit	0.0	0.0	3.3	0.8	3.9	1.9
Bronxit	0.0	0.0	3.8	4.1	2.4	1.4
Faringit	0.0	1.7	3.8	1.7	2.4	1.4
İnfluenza	1.1	0.8	3.3	4.1	1.4	2.3
Aşağı tənəffüs yollarının infeksiyası	8.5	16.9	3.8	3.3	1.0	0.5
Ağız boşluğunun kandidozu	2.3	1.7	0.0	1.7	0.5	0.9
Tonzilit	3.4	1.7	0.5	0.8	0	0.5
Virus infeksiyası	1.7	2.5	0.5	0.0	0.5	0.5
Ümumi pozğunluqlar və preparatın yeridildiyi nahiyədə dəyişiklik						

Vəziyyətin ağırlaşması	32.2	35.6	41.3	44.6	27.1	27.7
Qızdırma	4.0	1.7	9.2	10.7	6.3	3.8
Döş qəfəsi nahiyəsində narahatlıq	3.4	1.7	1.6	1.7	2.9	3.3
Yorğunluq	2.8	2.5	1.6	4.1	1.0	2.3
Halsızlıq	1.7	2.5	1.6	0.0	1.4	0.5
Qripəbənzər vəziyyət	2.3	0.8	2.7	1.7	0.5	0
Döş qəfəsində ağrı (ürək mənşəli olmayan)	0.6	2.5	0.5	0.0	0.5	1.9
Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları						
Öskürək	25.4	20.3	15.2	13.2	11.1	9.9
Qanhayırma	11.9	8.5	7.1	2.5	10.1	10.3
Ağız-udlaq nahiyəsində ağrı	13.6	4.2	10.3	10.7	4.3	3.8
Bəlgəmli öskürək	6.8	5.9	2.7	1.7	2.9	3.8
Burun tutulması	2.3	3.4	2.2	2.5	2.4	2.3
Xırıltılar	2.3	3.4	1.1	0.8	2.9	1.9
Burunətrafi ciblərin tutulması	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	0.5
Burun qanaxması	2.8	1.7	2.7	2.5	0	0.9
Rinoreya	2.3	1.7	1.6	1.7	0.5	1.9
Astma	1.1	2.5	0.0	0.8	1.0	0.5
Allergik rinit	0.0	2.5	0.0	0.8	1.0	0
Sinir sisteminin pozğunluqları						
Baş ağrısı	21.5	23.7	14.1	18.2	5.8	10.3
Burunətrafi ciblərlə bağlı baş ağrısı	2.3	0.8	-	-	0.5	0.5
Başgicəllənmə	1.1	0.8	1.1	4.1	0	1.9
Əzələ-skelet və birləşdirici toxumanın pozğunluqları						
Oynaq ağrısı	6.8	5.9	1.1	0.0	1.0	1.9
Bel ağrısı	4.0	5.9	1.6	0.8	0	1.4
Döş qəfəsində əzələ-skelet ağrısı	2.8	1.7	1.1	2.5	0	0.5
Ətraflarda ağrı	2.3	1.7	3.3	1.7	0.5	0.5
Əzələ-skelet ağrısı	2.3	0.8	1.6	2.5	0	0.5
Müayinələr						
Bəlgəmdə bakterianın aşkar olunması	18.6	18.6	3.3	4.1	1.9	1.4
Bəlgəmdə göbələyin aşkar olunması	3.4	2.5	1.1	0.0	1.0	0
Mədə -bağırsağ sisteminin pozğunluqları						
Qarın ağrısı	3.4	6.8	7.6	6.6	1.9	3.3
Diş ağrısı	5.1	2.5	1.6	2.5	1.4	3.3
Qarının yuxarı hissəsində ağrı	6.8	5.9	3.3	5.8	2.4	2.3
Qusma	7.3	3.4	4.9	1.7	1.0	0.9
İshal	5.1	0.8	4.3	4.1	2.9	1.9
Qəbizlik	3.4	4.2	0.5	2.5	1.0	0.9
Ürəkbulanma	2.3	4.2	1.6	1.7	2.4	2.3
Mədədə narahatlıq	0.6	2.5	0.5	2.5	0	0.5
Öskürəkdən sonra qusma	1.1	0.0	3.3	1.7	0.5	0
Qulaq və vestibulyar sistemin pozğunluqları						
Qulaq ağrısı	2.8	3.4	2.7	0.0	0.5	0.5
Dəri və dərialtı toxumanın pozğunluğu						
Səpgi	2.3	2.5	2.2	1.7	1.0	0.9
Psixi pozulmalar						
Yuxusuzluq	2.3	0.8	2.2	0.8	0.5	1.4
Reproduktiv sistem və süd vəzisi pozğunluqları						
Dismenoreya	1.1	0.0	3.3	0.0	0.5	2.8

2 sayılı Cədvəldə qeyd edilən rastgəlmə tezlikləri Bronxitol-Farmaksisin təsirini araşdıran 3-cü Fazada aparılan 3 müqayisəli klinik tədqiqatlarda başlanğıc dozanın qiymətləndirilməsi aparılan xəstələrdə dərman dozasının (əgər varsa) araşdırıldığı gündən əvvəlki və skrining günündəki müşahidələrin klinik məcmusuna əsaslanır.

Göstəricilər aşağıdakı kimi müəyyən edilmişdir: Çox tez-tez (>1/10); Tez-tez (>1/100 - <1/10); Bəzən (>1/1,000 - <1/100); Nadir hallarda (>1/10,000- <1/1,000); Çox nadir hallarda (<1/10,000); Məlum deyil (mövcud məlumatlara əsasən müəyyən edilə bilməyən).

Cədvəl 2-də seçilmiş əlavə təsirlər göstərmişdir. Astma istisna olmaqla, yalnız >2 xəstədə rast gəlinən əlavə təsirlər daxil edilmişdir.

Cədvəl 2: Mannitola qarşı dözümlülük testindən keçən xəstələrdə əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi (DPM-CF-301, DPM-CF-302, DPM-CF-303)		
Sistem Orqan Sınıfı	Tez-tez	Bəzən
Metabolizm və qida pozulmaları		Dehidratasiya
Sinir sisteminin pozulmaları		Baş ağrısı
Tənəffüs, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozulmaları	Öskürək	Xırıltılar Bronxospazm Sürətlənmiş nəfəsvermə həcmnin azalması Astma
Mədə -bağırsağ sisteminin pozulmaları		Qarının yuxarı hissəsində ağrı Qusma Öskürəkdən sonra qusma Ürəkbulanma
Ümumi pozulmalar və preparatın yeridildiyi nahiyədə dəyişikliklər		Döş qəfəsində narahatlıq
Müayinələr		Qanda qələvi fosfatəzının artması
Mannitola qarşı dözümlülük testinin edildiyi gündən tədqiq edilən dərman vasitəsinin verildiyi günə qədər (əgər varsa) baş verən əlavə təsirlər.		

Postmarketing: başlanğıc dozanın qiymətləndirilməsi zaman marketinqdən sonrakı dövrdə müşahidə edilən, lakin klinik tədqiqatlarda qeydə alınmayan əlavə təsirə tənəffüs aiddir.

Cədvəl 3-də göstərilən rastgəlmə tezlikləri Bronxitol-Farmaksis dərman vasitəsinin təsirini araşdıran 3-cü Fazada aparılan 3 müqayisəli klinik tədqiqat zamanı toplanan müşahidələrin klinik məcmusuna əsaslanır.

Cədvəl 3: 3-cü Faza tədqiqatlarının kor dövrü ərzində toplanan məlumatlara əsasən Bronxitol-Farmaksis ilə bağlı yaranan əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi		
Sistem Orqan Sınıfı	Tez-tez	Bəzən
İnfeksiyalar və invazyalar		Ağız boşluğunun kandidozu Stafilokokk infeksiyası Bronxit Bronxopnevmoniya Aşağı tənəffüs yollarının infeksiyası Ağciyər infeksiyası Faringit Bakterial pnevmoniya Yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası Bakteriya daşıyıcılığı Sinusit
Metabolizm və qida pozulmaları		Kistoz fibroz ilə əlaqədar diabet İştahanın azalması
Sinir sisteminin pozulmaları	Baş ağrısı	Başgicəllənmə
Qulaq və vestibulyar orqanlarının pozulmaları		Qulaq ağrısı
Tənəffüs, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozulmaları	Öskürək Qanhayxırma Xırıltılar Vəziyyətin ağırlaşması Ağız-udlaq nahiyəsində ağrı	Tənəffüs yollarının tutulması Burun axması Disfoniya Tənəffüs aiddir Hiperventilyasiya Tənəffüs yollarının obstruktiv xəstəliyi

	Döş qəfəsində narahatlıq	Bəlgəmin rənginin dəyişməsi Bəlgəmli öskürək Boğazda qıcıqlanma Bronxospazm Astma Larinqospazm Xırıltı Bəlgəm ifrazı
Mədə-bağırsaq sisteminin pozulmaları	Qusma Öskürəkdən sonra qusma	Qastroezofageal reflüks xəstəliyi Dildə yanğı hissi Gəyirmə Köpmə Ürəkbulanma Qusma Stomatit Diş ətində xoralar
Dəri və dərialtı toxumanın pozulmaları		Sızanaq Qaşınma Səpgi Soyuq tər Səpgili qaşınma Allergik dermatit
Əzələ-skelet və birləşdirici toxumanın pozulmaları		Oynaq ağrısı Oynaqda hərəkət məhdudiyəti Döş qəfəsində əzələ-skelet ağrısı Əzələ-skelet ağrısı Bel ağrısı Gicgah-çənə oynaqı sindromu
Böyrək və sidik yollarının pozulmaları		Sidik saxlamazlığı
Ümumi pozulmalar və preparatın yerdildiyi nahiyədə dəyişiklik		Yırtıq ağrısı Yorğunluq Qripəbənzər vəziyyət Narahatlıq Hipertermiya
Zədələnmə, zəhərlənmə və prosedurun aparılması ilə əlaqədar yaranan ağırlaşmalar		Körpücük sümüyünün sınığı Dərmandan istifadə prosesində yalnız texnika
Müayinələr		Bəlgəmdə bakteriyanın aşkar edilməsi Bəlgəmdə göbələyin aşkar edilməsi
Psixi pozulmalar		Yuxusuzluq Qeyri-sağlam düşüncələr

Qanhayxırma

Bronxitol-Farmaksisin istifadəsi ilə bağlı yaranan ən mühüm əlavə təsir qanhayxırma (Cədvəl 4). DPM-CF-301 və DPM-CF-302 tədqiqatlarından əldə olunan məlumatlar göstərir ki, Bronxitol-Farmaksis ilə müalicə alan qrupda (əlavə təsir kimi qeyd olunmuşdur) xəstələrin 9.4 %-də, nəzarət qrupunda isə 5.4 %-də qanhayxırma yaranmışdır. Yaşa görə faiz nisbətləri (Bronxitol-Farmaksis qrupu ilə müqayisədə nəzarət qrupu): 6-11 yaş (6.1 % - 0.0 %); 12-17 yaş (9.1 % - 3.1 %); 18 yaşdan yuxarı (10.6 % - 8.2 %).

	Mannitol n (%)	Nəzarət n (%)
Bütün iştirakçılar	N = 361	N = 239
Qeydə alınan bütün qanhayxırma halları	48 (13.3)	32(13.4)
Pulmonar ağırlaşmanın bir hissəsi kimi qeydə alınanlar (AE kimi deyil)	14 (3.9)	19 (7.9)
AE zamanı qanhayxırma kimi qeydə alınanlar	34 (9.4)	13 (5.4)
Ağır dərəcəli	4 (1.1)	1 (0.4)
Əlaqəli	20 (5.5)	4 (1.7)

Ciddi	8 (2.2)	2 (0.8)
Tədqiqatın dayandırılması	6 (1.7)	0 (0.0)
Pediatrik xəstələr (6-11 yaş)	N = 66	N = 41
Qeydə alınan bütün qanhayxırma halları	4 (6.1)	1(2.4)
Pulmonar ağırlaşmanın bir hissəsi kimi qeydə alınanlar (AE kimi deyil)	0 (0.0)	1 (2.4)
AE kimi qeydə alınanlar	4 (6.1)	0 (0.0)
Ağır dərəcəli	1 (1.5)	0 (0.0)
Əlaqəli	2 (3.0)	0 (0.0)
Ciddi	0 (0.0)	0 (0.0)
Tədqiqatın dayandırılması	0 (0.0)	0 (0.0)
Yeniyyətələr (12-17 yaş)	N = 88	N = 64
Qeydə alınan bütün qanhayxırma halları	12 (13.6)	7(10.9)
Pulmonar ağırlaşmanın bir hissəsi kimi qeydə alınanlar (AE kimi deyil)	4 (4.5)	5 (7.8)
AE kimi qeydə alınanlar	8 (9.1)	2 (3.1)
Ağır dərəcəli	1 (1.1)	0 (0.0)
Əlaqəli	6 (6.8)	0 (0.0)
Ciddi	3 (3.4)	1 (1.6)
Tədqiqatın dayandırılması	0 (0.0)	0 (0.0)
Yetkinlər (18 yaşdan yuxarı)	N = 207	N = 134
Qeydə alınan bütün qanhayxırma halları	32 (15.5)	24 (17.9)
Pulmonar ağırlaşmanın bir hissəsi kimi qeydə alınanlar (AE kimi deyil)	10 (4.8)	13 (9.7)
AE kimi qeydə alınanlar	22 (10.6)	11 (8.2)
Ağır dərəcəli	2 (1.0)	1 (0.7)
Əlaqəli	12 (5.8)	4 (3.0)
Ciddi	5 (2.4)	1 (0.7)
Tədqiqatın dayandırılması	6 (2.9)	0 (0.0)

DPM-CF-303 tədqiqatında, müalicə ərzində Bronxitol-farmaksis qrupunda 10,1%-də, nəzarət qrupunda isə 10,3%-də əlavə təsir kimi qanhayxırma meydana çıxmışdır.

Öskürək

Öskürək tez-tez rast gəlinən əlavə təsirdir. Bəzən əlavə təsir kimi qeydə alınmasına baxmayaraq, bəlgəmli öskürək seliyan təmizlənməsi üçün faydalı ola bilər.

Şübhəli əlavə təsirlərin bildirilməsi

Dərman vasitəsinin qeydiyyata alınmasından sonra şübhəli əlavə təsirlər barədə məlumat vermək vacibdir. Bu, dərman vasitəsinin fayda-risk nisbətinin davamlı müşahidə edilməsinə imkan verir. Tibb işçilərindən hər hansı şübhəli əlavə təsir barədə www.tga.gov.au/reporting-problems saytında məlumat vermələri xahiş olunur.

Doza həddinin aşılması

Klinik tədqiqatlar zamanı doza həddinin aşılması halları müşahidə edilməmişdir. Həssas insanlarda həddindən artıq yüksək doza qəbul etdiyi halda bronxospazma (bronxların daralması) yarana bilər. Əgər həddindən çox öskürək və bronxospazma halları baş verərsə, beta 2 aqonisti və zəruri olduğu halda oksigen verilməlidir.

Yararlılıq müddəti

Son istifadə tarixi qablaşdırmanın üzərində göstərilmişdir.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Buraxılış forması

10 kapsul alüminium blisterdə.

İlkin test qablaşdırma: 1 blister və bir inhalyator içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

28 blister və iki inhalyator içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Pharmaxis LTD.

20 Rodborough Road

Frenchs Forest NSW 2086, Avstraliya.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş., Türkiyə.

Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520, Çankaya/ANKARA.