

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

Genomsnittlig avgiven dos per kapsel är 32,2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Klara, färglösa, hårda kapslar märkta med "PXS 40 mg" som innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bronchitol är indicerat för behandling av cystisk fibros (CF) hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till optimerad standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patientens insättningsdos av Bronchitol (400 mg) måste sättas in under överinseende och övervakning av en erfaren läkare eller annan sjukvårdspersonal med rätt utbildning och utrustning för att genomföra spirometri, övervaka syremättnad (SpO₂) och hantera akut bronkospasm (se avsnitten 4.4 och 4.8), inklusive lämplig användning av återupplivningsutrustning.

Dosering

Bedömning av insättningsdos

Innan behandling med Bronchitol påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på bronkiell hyperreaktivitet på inhalerad mannitol under administrering av deras insättningsdos (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Patienten ska premedicineras med bronkodilaterare 5–15 minuter före insättningsdosen men efter mätning av baslinje-FEV₁ och SpO₂ (syremättnad i blodet). Både FEV₁-mätningar och SpO₂-övervakning ska utföras 60 sekunder efter dosinhalering.

Det är viktigt att patienten får öva på korrekt inhalationsteknik vid bedömningen av insättningsdosen.

Bedömningen av insättningsdosen måste göras i följande steg:

- Steg 1: patientens baslinje-FEV₁ och SpO₂ mäts före insättningsdosen.
- Steg 2: patienten inhalar 40 mg (1x40 mg kapsel) och SpO₂ övervakas.
- Steg 3: patienten inhalar 80 mg (2x40 mg kapsel) och SpO₂ övervakas.
- Steg 4: patienten inhalar 120 mg (3x40 mg kapsel), FEV₁ mäts och SpO₂ övervakas.
- Steg 5: patienten inhalar 160 mg (4x40 mg kapsel), FEV₁ mäts och SpO₂ övervakas.
- Steg 6: patientens FEV₁ mäts 15 minuter efter insättningsdosen.

Patienter med astma kan tillfälligt uppleva en övergående lindrig bronkospasm efter bedömningen av insättningsdosen. Därför ska alla patienter övervakas tills deras FEV₁ har återgått till baslinjenivån.

Dosregim

Dosregimen ska inte förskrivas innan bedömningen av insättningsdosen är klar. Patienten måste slutföra och godkännas för den inledande doseringen bedömningen innan behandling med Bronchitol kan påbörjas.

För patienter som får flera respiratoriska behandlingar är den rekommenderade ordningen:

1. Bronkodilaterare
2. Bronchitol
3. Sjukgymnastik/fysisk träning
4. Dornas alfa (i tillämpliga fall)
5. Inhalationsantibiotika (i tillämpliga fall)

En bronkdilaterare måste ges 5-15 minuter före varje dos Bronchitol.

Den rekommenderade dosen Bronchitol är 400 mg två gånger om dagen. Detta motsvarar inhalation av innehållet i tio kapslar via inhalatorn två gånger om dagen.

Speciella populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Bronchitol har inte studerats speciellt hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Tillgängliga data från studierna DPM-CF 301 och 302 tyder på att inga dosjusteringar behövs för dessa patientpopulationer.

Äldre patienter (≥65 år)

Data för denna population räcker inte som underlag för att rekommendera dosjustering eller inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitten 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn under 6 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Bronchitol administreras genom oral inhalation med användning av den inhalator som medföljer i förpackningen. Läkemedlet får inte administreras via annan administreringsväg eller med någon annan inhalator. Kapslarna får inte sväljas.

Doserna ska tas morgon och kväll. Kvälldosen ska tas 2–3 timmar före sänggåendet.

Varje kapsel laddas separat i inhalatorn. Kapslarnas innehåll inhaleras via inhalatorn i ett eller två andetag. Efter inhalation ska varje tom kapsel kasseras innan nästa kapsel sätts in i inhalatorn. Det ska gå så kort tid som möjligt mellan kapslarna.

Inhalatorn ska bytas efter en veckas användning. Om inhalatorn behöver rengöras, se till att den är tom och tvätta den sedan i ljummet vatten. Låt den torka ordentligt innan den används igen.

Närmare anvisningar om hur inhalatorn används finns i bipacksedeln. Patienterna ska uppmanas att läsa anvisningarna noga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Bronkiell hyperreaktivitet mot inhalerad mannitol (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperreaktivitet mot mannitol

Patienten måste övervakas med hänsyn till bronkial hyperraktivitet gentemot inhalerad mannitol under den inledande doseringsbedömningen innan den terapeutiska doseringsregimen med Bronchitol påbörjas. Om patienten inte kan utföra spirometri eller inte kan genomföra den inledande doseringsbedömningen så kan de inte få Bronchitol förskrivet. Hyperreaktiva patienter ska inte förskrivas den terapeutiska doseringsregimen av Bronchitol (se avsnitt 4.3). De vanliga försiktighetsåtgärderna avseende övervakning av bronkial hyperraktivitet gäller (se avsnitt 4.2).

En patient definieras som hyperreaktiv mot inhalerad mannitol och får inte förskrivas den terapeutiska doseringsregimen om de upplever något av följande under den inledande doseringsbedömningen:

- ≥ 10 % minskning från baslinjen av SpO₂ vid något tillfälle under behandlingen.
- Minskningen av FEV₁ från baslinjen är ≥ 20 % vid 240 mg kumulativ dos.
- FEV₁ har minskat 20–<50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen och återgår inte till <20 % inom 15 minuter.
- FEV₁ har minskat ≥ 50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen.

Om en behandlingsutlöst hyperreaktivitet misstänks ska behandlingen med Bronchitol avbrytas.

Bronkospasm

Bronkospasm kan inträffa vid inhalation av läkemedel och har rapporterats för Bronchitol i kliniska studier, även hos patienter som inte visade hyperreaktivitet mot inhalerad mannitol vid insättningsdosen (se avsnitt 4.8). Bronkospasm ska behandlas med en bronkodilaterare eller på medicinskt lämpligt sätt.

Om det finns belegg för behandlingsutlöst bronkospasm ska läkaren noga överväga om nyttan med fortsatt användning av Bronchitol uppväger riskerna för patienten.

Alla patienter ska bedömas formellt efter cirka sex veckors behandling med Bronchitol med avseende på tecken och symtom som tyder på läkemedelsutlöst bronkospasm. Den bedömning av insättningsdosen som beskrivs i avsnitt 4.2 ska upprepas vid osäkerhet.

Astma

Ingen regelrätt studie har gjorts av säkerheten/effekten av mannitol hos patienter med astma. Patienter med astma måste övervakas noga med avseende på förvärrade tecken och symtom på astma efter insättningsdosen av Bronchitol.

Patienterna ska uppmanas att rapportera förvärrade tecken och symtom på astma under terapeutisk användning till sin läkare. Om det finns belegg för behandlingsutlöst bronkospasm ska läkaren noga överväga om nyttan med fortsatt användning av Bronchitol uppväger riskerna för patienten. Bronkospasm ska behandlas med en bronkodilaterare eller på medicinskt lämpligt sätt.

Hemoptys

Hemoptys har ofta rapporterats med Bronchitol i kliniska studier. Bronchitol har inte studerats hos patienter med en sjukdomshistoria med signifikanta episoder av hemoptys (>60 ml) under de föregående tre månaderna. Därför bör dessa patienter övervakas noga, och Bronchitol ska inte ges vid massiv hemoptys. En massiv/allvarlig hemoptys anses vara

- akut blödning ≥ 240 ml under ett dygn,
- återkommande blödning ≥ 100 ml/dygn under flera dygn.

Återinsättning eller utsättning av Bronchitol efter mindre episoder av hemoptys ska bygga på klinisk bedömning.

Hosta

Hosta har rapporterats mycket ofta vid användning av Bronchitol i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienterna ska få träning i att använda korrekt inhalationsteknik under behandlingen och uppmanas att rapportera ihållande hosta med användning av Bronchitol till sin läkare.

Nedsatt lungfunktion

Säkerhet och effekt har ännu inte visats hos patienter med FEV₁ under 30 % av det predicerade värdet (se avsnitt 5.1). Användning av Bronchitol rekommenderas inte för dessa patienter.

Icke-CF-bronkiektasi

Effekt och säkerhet har inte fastställts för patienter med icke-CF-bronkiektasi. Därför rekommenderas inte behandling med Bronchitol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Bronchitol har dock använts i kliniska studier tillsammans med standardbehandlingar för cystisk fibros såsom mukolytika, antibiotika (inklusive tobramycin och kolistimetatnatrium), bronkodilaterare, pankreasenzym, vitaminer, inhalationskortikosteroider och systemiska kortikosteroider samt analgetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data (färre än 300 graviditetsutfall) för användning av mannitol hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad avser reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Eftersom effekterna av en möjlig hyperreaktivitetsreaktion hos modern och/eller fostret inte är kända ska försiktighet iaktas vid förskrivning av Bronchitol till gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd ska användning av Bronchitol helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om mannitol utsöndras i bröstmjolk hos människa. Utsöndring av mannitol i mjölk har inte studerats hos djur. Det kan inte uteslutas att en risk föreligger för barn som ammas. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Bronchitol med hänsyn till amningens nytta för barnet och nyttan av behandlingen med Bronchitol för modern.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet för mannitol. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med mannitol. Studier med oralt administrerad mannitol tyder dock inte på några effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bronchitol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömning av insättningsdos

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen är hosta (3,6 % av patienterna), (se avsnitt 4.4).

Den mest betydande biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen är bronkospasm (se avsnitt 4.4).

Dosregim

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hosta (se avsnitt 4.4). Hosta observerades hos 10,2 % av patienterna jämfört med hos 5,0 % av patienterna i kontrollarmen. Även hosta som ledde till att behandlingen avbröts var vanlig och observerades hos 4,7 % av patienterna i Bronchitolbehandlingsarmen.

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hemoptys. Andelen patienter som upplevde hemoptys som biverkning var 7,3 % och 2,9 % i Bronchitolarmarna i studierna 301 och 302, jämfört med 3,4 % och 0 % i kontrollarmarna. Den totala hemoptysincidensen inklusive under exacerbation var 15,8 % i mannitolarmen och 14,6 % i kontrollarmen (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

De frekvenser som anges i tabellerna 1 och 2 bygger på observation på screeningsdagen och under två pivotala jämförande kliniska studier av effekten av Bronchitol (säkerhetspopulation, 361 patienter på Bronchitol).

Frekvenser definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\geq 1/100\ 000$ till $< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av biverkningar med Bronchitol under behandlingsfasen och på screeningsdagen

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Bärare av bakteriell sjukdom Oral kandidainfektion Stafylokockinfektion
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit CF-relaterad diabetes Dehydrering ¹
Psykiska störningar			Initial insomni Morbida tankar
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel ²
Öron- och balansorgan			Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Hemoptys Försämring av tillståndet ² Faryngolaryngeal smärta Hosta ¹ Obehag i bröstet ² Väsande andning Produktiv hosta Halsirritation	Väsande andning ¹ Bakterier identifierade i sputum Asthma Rinorré Bronkospasm ² Positivt sputumtest för svamp Dysfoni Dyspné Hyperventilering Kronisk obstruktiv

			lungsjukdom Kongestion i andningsvägarna Sputummissfärgning Bronkit Bronkopneumoni Lunginfektion Faryngit Övre luftvägsinfektion Hypoxi ¹ Produktiv hosta ¹ Sänkt forcerad utandningsvolym ¹ Bröstmärta ¹ Halsirritation ¹
Magtarmkanalen		Posttussiv kräkning Kräkning	Illamående ² Kräkning ¹ Diarré ¹ Rapning Gasbildning Gastroesofagal refluxsjukdom Glossodyn Ulkning ² Stomatit Övre buksmärta ¹ Aftös stomatit ¹ Odynofagi ¹ Posttussiv kräkning ¹
Hud och subkutan vävnad			Acne Kallsvett Klåda Hudutslag Kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletala bröstsmärta Ledsmärta Ryggsmärta Ledstelhet Muskuloskeletala smärta
Njurar och urinvägar			Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Influensaliknande sjukdomskänsla Trötthet ² Bråcksmärta Sjukdomskänsla Feber
Undersökningar			Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet ¹

¹Biverkning som uppträdde på screeningsdagen

²Biverkning som uppträdde både under behandlingsfasen och på screeningsdagen

27 (7 %) av de 389 patienter som rekryterades till studie 301 och 14 (4,1 %) av de 342 som rekryterades till studie 302 randomiserades inte på grund av ett positivt mannitoltoleranstest (MTT). I studie 301 var de generellt oftast rapporterade biverkningarna under MTT hosta hos 18 (4,8 %) av

deltagarna, väsande andning/bronkospasm hos 8 (2,1 %) och obehagskänsla i bröstet hos 6 (1,6 %). I studie 302 var det vanligaste kliniska tecknet eller symtomet under MTT hosta (7,9 %).

Pediatrik population (6 till 17 års ålder)

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad är desamma för barn som de som observerats hos vuxna.

Insättningsdos

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen hos den pediatrika populationen är hosta (4,8 % av patienterna).

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen hos den pediatrika populationen är bronkospasm.

Dosregim

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hosta. Hosta observerades hos 7,8 % av patienterna jämfört med hos 3,8 % av patienterna i kontrollarmen.

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hemopty.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar med Bronchitol under behandlingsfasen och på screeningsdagen i den pediatrika populationen

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar			Initial insomni
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel ²
Öron- och balansorgan			Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta ² Försämring av tillståndet Hemopty Faryngolaryngeal smärta Bakterier identifierade i sputum Obehagskänsla i bröstet Väsande andning Astma Produktiv hosta	Bronkit Bronkopneumoni Dysfoni Hyperventilering Sputummissfärgning Halsirritation Faryngit Övre luftvägsinfektion Bronkospasm ¹ Dyspné Obehag i bröstet ¹ Bröstmärta ¹
Magtarmkanalen		Kräkning Posttussiv kräkning	Illamående ² Kräkning ¹ Odynofagi ¹ Posttussiv kräkning ¹ Ulkning ¹
Hud och subkutan vävnad			Klåda Kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletal bröstmärta
Njurar och urinvägar			Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Feber

¹Biverkning som uppträdde på screeningsdagen

²Biverkning som uppträdde både under behandlingsfasen och på screeningsdagen

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Känsliga personer kan uppleva bronkokonstriktion efter överdosering vid inhalation. Vid kraftig hosta och bronkokonstriktion bör en beta₂-agonist ges och vid behov oxygen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning, Mukolytika ATC-kod: R05CB16

Verkningsmekanism

Bronchitol är ett hyperosmotiskt läkemedel för inhalation. Den exakta verkningsmekanismen är okänd, men inhalerad mannitol kan förändra de viskoelastiska egenskaperna hos mukos, öka hydreringen av det periciliära vätskeskiktet och bidra till ökad clearance av mukos för retinerat sekret genom mukociliär aktivitet. Produktiv hosta kan bidra till sputumclearance.

Farmakodynamiska effekter

I ITT-populationen i en öppen responsstudie, DPM-CF-202, var den genomsnittliga förändringen (SD) i procent av FEV₁ för dosen 400 mg 8,75 (SD: 12,4) och -1,569 (SD: 9,0) för dosen 40 mg (p <0,0001).

Klinisk effekt och säkerhet

Två 26 veckor långa, dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade interventionsstudier med parallella armar i fas 3 (DPM-CF-301 och DPM-CF-302) har genomförts var 324 (DPM-CF-301) och 318 (DPM-CF-302) patienter över 6 års ålder randomiserades i förhållandet 3:2 till inhalerad mannitol 400 mg två gånger om dagen eller till kontroll (inhalerad mannitol 50 mg två gånger om dagen). 27 (7 %) av de 389 patienter som rekryterades till studie 301 och 14 (4,1 %) av de 342 som rekryterades till studie 302 randomiserades inte på grund av ett positivt mannitoltoleranstest (MTT) definierat antingen som 1) en minskning av FEV₁ >20 % från baslinjen vid mittpunkten (steg 4) eller 2) en minskning från baslinjen >20 % i slutet av testet som inte återgick till <20 % inom 15 minuter eller 3) som hade en minskning av FEV₁ >50 % från baslinjen i slutet av testet (steg 6) eller 4) som hade en minskning av SpO₂ till <89 % under förfarandet. Ytterligare 4 % (n=27) av patienterna från de båda studierna hade ofullständiga MTT och randomiserades inte.

Medelvärde för predicerade FEV₁-procent i studien DPM-CF-301 (säkerhetspopulation, N=295) var 62,4 (SD: 16,45) och 61,4 (SD: 16,13) i mannitol- respektive kontrollgruppen. Dessa värden för studien DPM-CF-302 (N=305) är följande: 65,24 (SD: 13,90) och 64,35 (SD: 15,29). I studien DPM-CF-301 var 64,4 % av populationen vuxna och i studien DPM-CF-302 var 49,5 % vuxna. 55 % av patienterna fick rhDNas i studien DPM-CF-301 och i studien DPM-CF-302 fick 75 % rhDNas. Den andel av patienterna som fick inhalationsantibiotika var 55 % i studien DPM-CF 301 och 56 % i studien DPM-CF-302. Samtidig administrering av hypertont saltlösning var inte tillåten i dessa prövningar.

Det primära, i förväg angivna effektmåttet, dvs. förändringen från baslinjen av FEV₁ (ml) i den modifierade ITT-populationen (mITT) (n=269 i studie 301 och n=297 i studie 302) jämfört med kontrollen under 26-veckorsperioden visas i tabell 1 tillsammans med FEV₁ presenterat som absolutvärde och relativ förändring i % av predicerat värde.

Tabell 1 – Förändring av FEV₁ från baslinjen under 26 veckor i mITT-populationen och den vuxna populationen.

	Uppskattad effektstorlek			
	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	FEV ₁ (95 % CI)	p- värde	FEV ₁ (95 % CI)	p- värde
	Hela populationen			
	N=269		N=297	
Absolut ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059
Absolut % predicerat	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052
Relativt % predicerat	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033
	Vuxen population			
	N=171		N=144	
Absolut ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038
Absolut % predicerat	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095
Relativt % predicerat	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040

Hos rhDNas-användare i studie 301 var den relativa förändringen i % av predicerat FEV₁ från baslinjen under 26 veckors behandling 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). För icke-användare var den relativa förändringen 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). I studie 302 var den relativa förändringen (95 % CI) för rhDNas-användare och icke-användare 3,21 (-0,61, 7,03) respektive 4,73 (-1,93, 11,40).

Antalet deltagare med minst en protokollsdefinierad pulmonell exacerbation (PDPE, definierat som närvaro av minst fyra symtom och tecken plus användning av intravenösa antibiotika) var 18,1 % i mannitolarmen och 28 % i kontrollarmen i studie 301 (ITT-population). I studie 302 hade 15,2 % av deltagarna i mannitolarmen och 19 % av dem i kontrollarmen en PDPE.

Den uppskattade effekten av behandlingen (medelförändring och 95 % CI från baslinjen under 26 veckor, mITT-populationen) på FVC var 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) i studie 301 och 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) i studie 302.

Pediatrik population

Såsom anges i avsnitt 4.2 har säkerhet och effekt för Bronchitol för barn under 18 års ålder ännu inte fastställts.

I studierna DPM-CF-301 och 302 var den relativa förbättringen i % av predicerat FEV₁ jämfört med kontrollen hos barn (6–11 år) 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, N=43) respektive 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, N=59) under 26 veckor (p=0,892 respektive 0,104).

Hos ungdomar (12–17 år) var den relativa förbättringen i % av predicerad FEV₁ jämfört med kontrollen 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, N=55) respektive 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, N=94) under 26 veckor (p=0,245 respektive 0,888).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en studie med 18 friska frivilliga män var den absoluta biotillgängligheten av mannitolpulver för inhalation jämfört med intravenöst administrerad mannitol 0,59 % ± 0,15.

Hastighet och omfattning av absorptionen av mannitol efter inhalationsadministrering var mycket likartad den som observerades efter oral administrering. T_{max} efter inhalationsadministrering var 1,5 ± 0,5 timmar.

I en studie med 9 patienter med cystisk fibros (6 vuxna, 3 ungdomar), med användning av 400 mg inhalerad mannitol som en enkeldos (dag 1) och därefter två gånger om dagen i 7 dagar (dagarna 2–7) var de farmakokinetiska parametrarna likartade för vuxna och ungdomar, förutom en längre genomsnittlig uppenbar halveringstid hos ungdomarna (dag 1 = 7,29 timmar, dag 7 = 6,52 timmar) jämfört med hos vuxna (dag 1 = 6,10 timmar, dag 7 = 5,42 timmar). Sammantaget visade jämförelse av AUC mellan dag 1 och dag 7 en tidsberoende farmakokinetik, vilket tyder på linearitet vid den dosnivån som administrerades i denna studie.

Biotransformation

En liten andel av systemiskt absorberad mannitol genomgår levermetabolism till glykogen och koldioxid. Studier på råttor, mus och människa har visat att mannitol inte har några toxiska metaboliter. Den metaboliska reaktionsvägen för inhalerad mannitol har inte undersökts i farmakokinetiska studier.

Distribution

Lungdepositionsstudier har visat 24,7 % deposition av inhalerad mannitol, vilket bekräftar distributionen till målorganet. Icke-kliniska toxikologiska studier tyder på att mannitol som inhaleras till lungorna absorberas till blodet med en maximal serumkoncentration efter cirka en timme. Det finns inga belägg för att mannitol ackumuleras i kroppen. Därför undersöktes inte distributionen av inhalerad mannitol i farmakokinetiska studier.

Eliminering

Den kumulativa mängd mannitol som filtrerades till urinen under uppsamlingsperioden på 24 timmar var likartad för inhalerad (55 %) och oral (54 %) mannitol. När mannitol administrerades intravenöst elimineras det huvudsakligen genom glomerulär filtrering och 87 % av dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar. Den genomsnittliga slutliga halveringstiden hos vuxna var cirka 4–5 timmar från serum och cirka 3,66 timmar från urin.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts.

Ungdomar i åldern 12–17 år. Begränsade data som finns tillgängliga för populationen tyder på att de farmakokinetiska parametrarna för inhalerad mannitol motsvarar dem för den vuxna populationen. Inga effektdata finns för barn under 12 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos hanrättor observerades efter 13 veckors dosering med inhalerad mannitol förhöjt antal cirkulerande lymfocyter och plasmacytoser i mandibulära lymfknotor vid doser över 9,3 gånger den maximala dosen. Det förhöjda lymfocyttallet låg inom historiska kontrollvärden, ökade inte ytterligare och hade i princip gått tillbaka i slutet av studiens livsfas och efter att behandlingen hade satts ut. Denna effekt noterades inte hos någon annan art och gav inga kliniska tecken.

Hos hundar observerades ökad frekvens av hosta både under och omedelbart efter dosering vid administrering av låga och höga doser inhalerad mannitol. Inga behandlingsrelaterade biverkningar uppträdde vid mer än 13 gånger den maximala terapeutiska dosen.

Ingen mutagen eller gentoxisk effekt har visat sig när mannitol har analyserats med en standarduppsättning gentoxicitetstester.

Mannitol har visats vara ett ämne som inte irriterar ögonen i ett isolerat bovint ögonstest eller vid införande i ögonen på kaniner.

Inga tecken på karcinogenitet observerades när mannitol i kosten ($\leq 5\%$) administrerades till möss och råttor under två år. Inga karcinogenitetsstudier har utförts med inhalerad mannitol.

Inga reproduktionsstudier och utvecklingstoxicitetsstudier på djur har utförts med inhalerad mannitol. Däremot har studier som genomförts med mannitol som administrerats via andra vägar inte visat någon effekt på fosteröverlevnaden hos möss, råttor och hamstrar och på embryo- och fosterutvecklingen hos råttor och kaniner.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med inhalerad mannitol. Däremot visade studier som genomfördes med oralt administrerad mannitol inga teratogena effekter på möss eller råttor vid doser på upp till 1,6 g/kg, eller hos hamstrar vid 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kassera inhalatorn och dess lock 1 vecka efter första användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Bronchitol kapslar ska alltid förvaras i blisteret för att skydda dem från fukt och inte tas ut förrän omedelbart före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bronchitol 40 mg kapslar presenteras i dubbla aluminiumblister i kartonger med 10 eller 280 kapslar för insättningsdos respektive behandling.

Kartongen med insättningsdos innehåller 1 blisterkarta (med 10 kapslar) och en inhalator.

Kartongen för 2 veckors behandling innehåller 28 blisterkartor (med 10 kapslar i varje) och två inhalatorer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
25 Moorgate,
London,
EC2R 6AY,
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13.04.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Mawdsleys Clinical Services,
Unit 22, Quest Park,
Wheatley Hall Road,
Doncaster, DN2 4LT,
Storbritannien.

eller

Arvato distribution GmbH
Gottlieb-Daimler Straße 1
33428 Harsewinkel
North Rhine-Westphalia
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan produkten släpps ut på marknaden i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll i och format för utbildningsmaterial.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Bronchitol förses med ett utbildningspaket när läkemedlet släpps ut på marknaden.

Utbildningspaketet ska innehålla

- produktresumé och bipacksedel,
- utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal.

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska vara en broschyr som innehåller information om följande viktiga faktorer:

- **Risken för bronkospasm under behandling.**
 - Behovet av att göra en bedömning av insättningsdosen av Bronchitol för att identifiera patienter som har bronkiell hyperreaktivitet på inhaled mannitol genom att mäta graden av bronkokonstriktion efter sekventiell administrering av mannitol.
 - Hur en bedömning av insättningsdosen av Bronchitol genomförs på ett säkert sätt och hur länge patienten ska övervakas.
 - Hur resultaten av bedömningen av insättningsdosen av Bronchitol ska tolkas som godkända, underkända eller ofullständiga.
 - Att terapeutiska doser av Bronchitol endast ska förskrivas om patienten har fått godkänt resultat vid bedömningen av insättningsdos.
 - Behovet av att premedicinera med en bronkodilaterare 5–15 minuter före bedömningen av insättningsdosen av Bronchitol och före varje terapeutisk administrering av Bronchitol.
 - Behovet av att kontrollera att patienten vet hur man använder bronkodilateraren på rätt sätt.
 - Behovet av att göra en ny bedömning av patienten efter cirka sex veckor med avseende på tecken och symtom på bronkospasm.
 - Risken för bronkospasm under långtidsbehandling, även om resultatet av bedömningen av insättningsdosen var godkänt, och behovet av att upprepa bedömningen vid tveksamhet.
- **Risken för hemoptyx under behandling.**
 - Att Bronchitol inte har studerats hos patienter med en sjukdomshistoria med signifikant hemoptyx (>60 ml) under de föregående tre månaderna.
 - Behovet av att övervaka och när behandlingen ska sättas ut.
- **Den potentiella risken för följd tillstånd av hosta under behandlingen.**
 - Behovet av att träna patienten på att minimera hostan under administrering genom användning av rätt inhalationsteknik.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Sökanden måste lämna in en periodisk analys av CF-studien var sjätte månad i tre år och årligen i två år. Slutrapporten förväntas första kvartalet 2018.	första kvartalet 2018

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – FÖRPACKNING MED INSÄTTNINGSDOS

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
Mannitol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel.

10 hårda kapslar och 1 inhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Insättningsdosen måste ges under medicinsk övervakning som ska inkludera övervakning av lungfunktionen.

Används enligt läkarens anvisningar.

Se bipacksedeln för bruksanvisning för inhalatorn.

Kapslarna innehåller pulver för oral inhalation med användning av den medföljande inhalatorn.

Ta inte ut kapslarna ur blistret förrän omedelbart före användning.

Läs bipacksedeln före användning

Endast för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kapslarna får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
25 Moorgate
London
EC2R 6AY
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bronchitol 40 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG – FÖRPACKNING FÖR 2 VECKORS BEHANDLING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
Mannitol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel.

Förpackning för 2 veckors behandling med 280 hårda kapslar och 2 inhalatorer

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Används enligt läkarens anvisningar.

Se bipacksedeln för bruksanvisning för inhalatorn.

Kapslarna innehåller pulver för oral inhalation med användning av den medföljande inhalatorn.

Ta inte ut kapslarna ur blistret förrän omedelbart före användning.

Läs bipacksedeln före användning

Endast för inhalation.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kapslarna får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
25 Moorgate
London
EC2R 6AY
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bronchitol 40 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
Mannitol

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmaxis

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar

Mannitol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Bronchitol är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Bronchitol
3. Hur du använder Bronchitol
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bronchitol ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bronchitol är och vad det används för

Vad Bronchitol är

Bronchitol innehåller läkemedlet mannitol, som är mukolytiskt, dvs. slemlösande.

Vad Bronchitol används för

Bronchitol används för vuxna från 18 års ålder. Normalt fortsätter du använda andra läkemedel mot cystisk fibros samtidigt som du använder Bronchitol.

Hur Bronchitol verkar

Bronchitol inhaleras till lungorna för att lindra cystisk fibros, en ärftlig sjukdom som påverkar körtlarna i lungorna, tarmarna och bukspottkörteln så att de utsöndrar vätska som slem och matsmältningsvätskor.

Bronchitol hjälper till att öka mängden vatten på ytan av andningsvägarna och i slemmet. På så sätt blir det lättare för lungorna att göra sig av med slemmet. Dessutom fungerar lungorna och andningen bättre. Det gör att du kan få en ”produktiv hosta”, som också gör att slemmet lättare kommer upp ur lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Bronchitol

Använd inte Bronchitol

- om du är allergisk mot mannitol
- om din läkare inte har testat om du är överkänslig mot mannitol. Innan du börjar använda Bronchitol kommer din läkare att pröva om dina andningsvägar är alltför känsliga för mannitol. Om du är alltför känslig för mannitol blir dina luftvägar trängre och det kan bli svårare för dig att andas.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder läkemedlet.

Varningar och försiktighet

- om du har astma,
- om du någon gång har hostat upp blod eller haft blod i sputum (upphostat slem),
- om du har svår cystisk fibros, särskilt om din lungfunktion mätt som forcerad utandningsvolym i första sekunden av utandningen (FEV₁) oftast är lägre än 30 %.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder läkemedlet.

Inhalationsläkemedel kan orsaka trånghets känsla i bröstet och väsande andning. Det kan hända direkt efter att du har tagit läkemedlet. Läkaren hjälper dig ta första dosen av Bronchitol och kontrollerar din lungfunktion före, under och efter dosering. Det kan hända att läkaren säger att du ska använda andra läkemedel, t.ex. bronkodilaterare, innan du använder Bronchitol.

Inhalationsläkemedel kan också orsaka hosta, och det kan hända med Bronchitol. Tala med din läkare om hostan inte går över eller gör dig orolig.

Barn och ungdomar

Bronchitol får inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Det beror på att det finns begränsat med information om läkemedlet för den gruppen.

Andra läkemedel och Bronchitol

Berätta för läkaren eller apotekspersonalen om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra läkemedel.

Du kan fortsätta använda dina läkemedel mot cystisk fibros när du använder Bronchitol, även inhalationsantibiotika såsom tobramycin och kolistimetatnatrium. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Bronchitol.

Graviditet och amning

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid.
- Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare. Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Bronchitol påverkar din förmåga att köra och använda maskiner.

3. Hur du använder Bronchitol

Använd alltid läkemedlet exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Bronchitol andas in (inhaleras) som ett pulver från kapseln i den inhalator som följer med i förpackningen. Bronchitol-kapslar kan endast användas med inhalatorn som medföljer i förpackningen. Ta alltid din bronkodilaterare innan du använder Bronchitol.

Den rekommenderade dosen är 400 mg (10 kapslar) två gånger om dagen.

När du ska ta läkemedlet

Använd Bronchitol som en del av din dagliga behandlingsrutin. Den föreslagna ordningen är den här, om inte din läkare bestämmer något annat:

1. Använd bronkodilateraren (luftrörsvidgande läkemedel).
2. Vänta 5 till 15 minuter.
3. Använd Bronchitol före sjukgymnastik, om det ingår i din behandlingsrutin.
4. Dornas alfa (Pulmozym) om det ingår i din behandlingsrutin.
5. Inhalationsantibiotika, om det ingår i din behandlingsrutin.

Hur mycket du ska ta

Vuxna från 18 års ålder

Insättningsdos

Innan du får Bronchitol utskrivet hjälper läkaren dig ta första dosen och testar din lungfunktion vid varje steg så att du inte är känslig för mannitol. Den första dosen tas i fyra steg:

- Steg 1 – 1 kapsel (40 mg)
- Steg 2 – 2 kapslar (80 mg)
- Steg 3 – 3 kapslar (120 mg)
- Steg 4 – 4 kapslar (160 mg)

I slutet av insättningsdosen har du tagit 10 kapslar (400 mg), vilket är den vanliga dosen.

Behandlingsdos (förpackning för 2 veckor)

- Du måste använda Bronchitol varje dag.
- Den vanliga dosen är 10 kapslar (400 mg) som inhaleras på morgonen och 10 kapslar som inhaleras på kvällen.
- Ta kvällsdosen minst 2–3 timmar innan du går och lägger dig.
- För bästa resultat, inhalera kapsel efter kapsel, så att det går så lite tid som möjligt mellan kapslarna.

Hur du använder läkemedlet

- **Kapslarna är endast avsedda för inhalation och ska inte sväljas.**
- Pulvret i kapslarna får bara inhaleras med inhalatorn som följer med i förpackningen.
- Använd en ny inhalator varje vecka.
- Lägg var och en av de tio kapslarna i inhalatorn en i taget.
- Inhalera innehållet i kapseln med inhalatorn, med en eller två inandningar.

En bruksanvisning för inhalatorn finns i slutet av bipacksedeln.

Om du har tagit för stor mängd av Bronchitol

Om du tror att du har använt för mycket läkemedel ska du genast kontakta läkare eller apotekspersonal. Det kan hända att du

- känner att du inte kan andas,
- får väsande andning,
- hostar mycket.

Läkaren kan ge dig syrgas och läkemedel som gör det lättare att andas.

Om du har glömt att ta Bronchitol

- Om du glömmet en dos ska du ta den så fort du kommer på det och sedan fortsätta behandlingen som vanligt. Men om det nästan är dags för nästa dos ska du hoppa över den du glömde.
- Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att använda Bronchitol

Om du slutar använda Bronchitol kan dina symtom bli värre. Sluta inte ta Bronchitol utan att rådfråga läkaren, även om du känner dig bättre. Läkaren talar om hur länge du ska använda läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda Bronchitol och kontakta läkare genast om du får några av följande allvarliga biverkningar:

- Svårt att andas, vilket kan bero på att luftvägarna blir trängre, försämring av astmasymtom eller väsende andning. Detta är vanligt, och kan drabba upp till 1 av 10 personer.
- Hostar upp blod eller har blod i sputum (upphostat slem). Detta är vanligt.

Berätta genast för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

- Svår hosta. Detta är vanligt.
- Försämring av symtomen. Detta är vanligt.

Andra biverkningar är bland annat

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10)

- Hosta

Vanliga

- Obehagskänsla i bröstet
- Huvudvärk
- Ont bak i munnen och svalget och obehag när du sväljer
- Halsirritation
- Kräkning, kräkning efter hosta

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100)

- Brännande eller smärtsam känsla i tungan
- CF-relaterad diabetes
- Smärta i bröst och buk
- Förändrad röst
- Kallsvett
- Kongestion
- Uttorkning
- Nedsatt aptit
- Diarré
- Smärta i öronen
- Trötthet
- Yrsel
- Sjukdomskänsla
- Influensasymtom och feber
- Gaser
- Halsbränna
- Bråcksmärta
- Hyperventilering
- Klåda, hudutslag, acne
- Stelhet och smärta i lederna
- Morbida tankar
- Munsår
- Övre luftvägsinfektioner
- Rinnsnuva
- Infektion av sputum (upphostat slem)
- Sömnsvårigheter
- Jästinfektion i munnen (torsk)
- Urinläckage

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bronchitol ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet, som står på etiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda produkten från fukt.

Kapseln ska användas omedelbart när den har tagits ut från blistret.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration:

Den aktiva substansen är mannitol. Varje kapsel innehåller 40 milligram mannitol. I genomsnitt inhalerar du 32,2 milligram mannitol från varje kapsel.

Hur Bronchitol ser ut och förpackningens innehåll

Bronchitol är ett pulver för inhalation som finns i kapslar. Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar, innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver som är fyllt i klara, färglösa, hårda kapslar med märkningen ”PXS 40 mg” tryckt på kapslarna. Pulvret inhaleras i lungorna med inhalatorn som följer med i förpackningen.

En förpackning med en insättningsdos Bronchitol innehåller 1 blisterkarta med 10 kapslar och 1 inhalator. Förpackningen med insättningsdos används vid den bedömning av insättningsdosen som du gör tillsammans med läkaren.

En förpackning för 2 veckors behandling med Bronchitol innehåller 28 blisterkartor med 10 kapslar i varje (sammanlagt 280 kapslar) och 2 inhalatorer. Förpackningen för 2 veckor är avsedd för behandling.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited, 25 Moorgate, London, EC2R 6AY, Storbritannien.

Tillverkare

Mawdsleys Clinical Services, Unit 22, Quest Park, Wheatley Hall Road, Doncaster, DN2 4LT, Storbritannien.

eller

Arvato distribution GmbH, Gottlieb-Daimler Straße 1, 33428 Harsewinkel, North Rhine-Westphalia, Tyskland.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tél/Tel: + 44 (0) 1628 902121

Lietuva

UAB "PharmaSwiss
Tel: + 370 5 279 07 62

България

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Тел.: + 44 (0) 1628 902121

Luxembourg/Luxemburg

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tél/Tel: + 44 (0) 1628 902121

Česká republika

4 Life Pharma CZ, s.r.o.
Tel: +420 244 403 003

Magyarország

Zalunder ltd
Tel.: +36305259040

Danmark

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tlf: + 44 (0) 1628 902121

Malta

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0) 1628 902121

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 (0) 40 897 240

Nederland

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0) 1628 902121

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: + 372 6827400

Norge

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tlf: + 44 (0) 1628 902121

Ελλάδα

Pharmaswiss Hellas SA
Τηλ: + 30 210 8108460

Österreich

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0) 1628 902121

España

Medicare Pharma S.L.C
Tel: +34 91 848 9534

Polska

IMED Poland Sp. z o. o.
Tel: +48 22 663 43 10

France

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tél: + 44 (0) 1628 902121

Portugal

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0) 1628 902121

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o
Tel: + 385(1)6311-833

România

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0) 1628 902121

Ireland

Cheisi Limited
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o
Tel: + 386 (0) 1 2364 700

Ísland

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Sími: +44 (0) 1628 902121

Slovenská republika

4 Life Pharma SK, s.r.o.
Tel: + 420 244 403 003

Italia

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited

Suomi/Finland

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited

Tel: + 44 (0) 1628 902121

Puh/Tel: + 44 (0) 1628 902121

Κύπρος

Pharmaswiss Hellas SA

Τηλ: + 30 210 8108460

Sverige

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited

Tel: + 44 (0) 1628 902121

Latvija

PharmaSwiss Latvia SIA

Tel: + 371 67502185

United Kingdom

Cheisi Limited

Tel: + 44 (0)161 488 5555

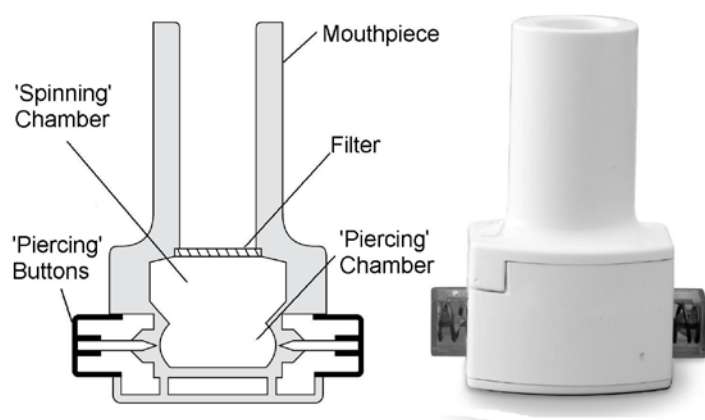
Denna bipacksedel ändrades senast i månad ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Hur inhalatorn används

Nedan finns ett diagram som visar hur inhalatorn ser ut. Bronchitol-kapslar får endast användas med den inhalator som följer med i förpackningen.



EN	SV
spinning chamber	snurrkammare
mouthpiece	munstycke
piercing buttons	håltagningsknappar
piercing chamber	håltagningskammare
filter	filter

Inhalator

Följande steg beskriver hur du använder inhalatorn. Fler råd om hur du sköter inhalatorn finns i slutet av bruksanvisningen.

1. Ta av locket

- Använd båda händerna, håll inhalatorn upprätt och ta av locket.



2. Öppna inhalatorn

- Håll ett fast grepp om inhalatorns botten med ena handen.
- Du ska hålla i inhalatorns botten så att du inte trycker på håltagningsknapparna av misstag.
- Öppna inhalatorn genom att vrida munstycket i pilens riktning.



3. Sätt i kapseln

- Kontrollera först att du är torr om händerna.
- Ta sedan ut en kapsel från blistret (ta ut den precis innan du ska använda den).
- Sätt kapseln i det kapselformade hålet i inhalatorns botten.



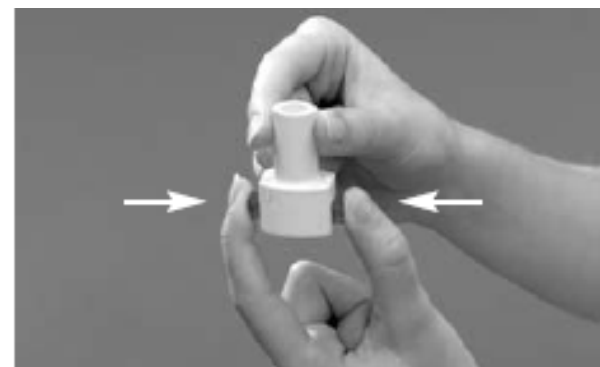
4. Stäng inhalatorn

- Håll inhalatorn upprätt.
- Vrid sedan munstycket till stängt läge – när det stängs hörs ett klickljud.



5. Gör hål i kapseln

- På så sätt frigörs pulvret i kapseln när du andas in. I den här bipacksedeln kallar vi det "håltagning".
- Håll inhalatorn upprätt och tryck på "håltagningsknapparna" på inhalatorns sidor samtidigt. Släpp dem sedan. Gör detta bara en gång. Om man gör hål i kapseln mer än en gång kan den gå sönder.



6. Förbered för inhalation

- Luta inhalatorn så att munstycket pekar lite nedåt.
- På så sätt kan kapseln ramla framåt, ner i snurrkammaren.
- Håll inhalatorn lutad på detta sätt och andas ut helt (bortvänd från inhalatorn).



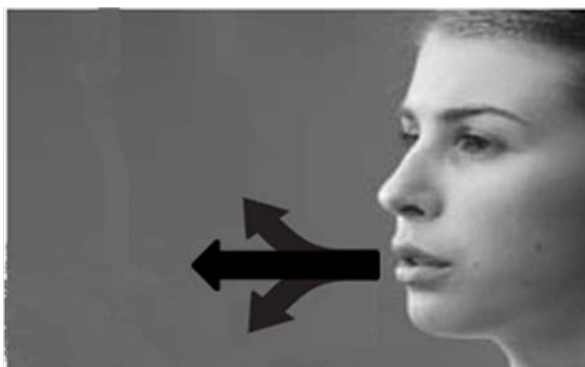
7. Inhalera

- Luta huvudet lite bakåt.
- Håll inhalatorn lutad nedåt, sätt den i munnen och slut läpparna hårt runt munstycket.
- Ta ett lugnt, djupt andetag, fyll lungorna och håll sedan andan i 5 sekunder. När du andas in ska du höra ett skramlande ljud när kapseln snurrar i inhalatorn. Om du inte hör något kan det hända att kapseln har fastnat.
- Om du inte hör något skramlande ljud, håll inhalatorn med munstycket nedåt och knacka hårt på inhalatorns botten. Försök inte lossa kapseln genom att trycka på håltagningsknapparna igen. Upprepa inhalationen så att du får din dos.



8. Andas ut

- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut och andas sedan normalt igen.



9. Kontrollera kapseln

- Kontrollera att kapseln är tom – den måste snurra i inhalatorn för att tömmas. Om kapseln inte är tom kan du behöva upprepa stegen 6–8.



10. Ta ut den använda kapseln

- Vänd inhalatorn upp och ned, knacka på botten och kasta den tomma kapseln.

11. Upprepa stegen 3–10 för varje kapsel.

- Utför dessa steg för var och en av de tio kapslarna.
- För att få bästa resultat med Bronchitol, inhalera kapslarna direkt efter varandra.

Mer information om hur du sköter din inhalator

- Håll inhalatorn torr och se alltid till att du har torra händer innan du använder den.
- Andas aldrig eller hosta i inhalatorn.
- Ta aldrig isär inhalatorn.
- Placera aldrig en kapsel direkt i inhalatorns munstycke.
- Lämna aldrig en använd kapsel i inhalatorn.
- Använd en ny inhalator varje vecka.
- Om inhalatorn går sönder, använd den andra och tala med läkaren.

Rengöra inhalatorn – Normalt ger inhalatorn rätt dos läkemedel i 7 dagar utan att behöva rengöras. Om inhalatorn ändå behöver rengöras gör du så här:

1. Se till att inhalatorn är tom.

2. Tvätta den i ljummet vatten med munstycket öppet.
3. Skaka inhalatorn tills inga stora vattendroppar finns kvar inuti.
4. Låt den lufttorka. Lägg den på sidan med munstycket öppet.
5. Du måste låta den torka helt. Det kan ta upp till 24 timmar. Använd den andra inhalatorn medan den du har rengjort torkar.