

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En hård kapsel indeholder 40 mg mannitol.

Middeldosis pr. kapsel er 32,2 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Klare, farveløse, hårde kapsler mærket med 'PXS 40 mg', som indeholder hvidt eller næsten hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bronchitol er indiceret til behandling af cystisk fibrose (CF) hos voksne på 18 år og derover som tillægsbehandling til bedste behandlingsstandard.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vurdering af initialdosis

Før behandling med Bronchitol indledes, skal alle patienter vurderes med henblik på bronkial hyperreaktivitet over for inhaleret mannitol under administration af initialdosen (se pkt. 4.4 og 5.1). Patientens initialdosis af Bronchitol skal anvendes under overvågning og monitorering af en erfaren læge eller andet sundhedspersonale, som har den relevante uddannelse og det relevante udstyr til at udføre spirometri, monitorere iltmætning (SpO₂) og behandle akut bronkospasme (se pkt. 4.4 og 4.8), herunder korrekt anvendelse af genoplivningsudstyr.

Patienten skal præmedicineres med en bronkodilator 5-15 minutter før initialdosis, men efter måling af baseline-FEV₁ (det luftvolumen, som kan udåndes i løbet af det første sekund af en forceret udånding, som forudgås af en maksimal indånding) og -SpO₂ (iltmætning i blodet). Alle FEV₁-målinger og al SpO₂-monitorering udføres 60 sekunder efter dosisinhalation.

Det er vigtigt at undervise patienten i at benytte den korrekte inhalationsteknik under vurderingen af initialdosis.

Vurdering af initialdosis udføres i følgende trin:

- Trin 1: Patientens baseline-FEV₁ og -SpO₂ måles før initialdosis
- Trin 2: Patienten inhalerer 40 mg (1 x 40 mg kapsler), og SpO₂ monitoreres
- Trin 3: Patienten inhalerer 80 mg (2 x 40 mg kapsler), og SpO₂ monitoreres
- Trin 4: Patienten inhalerer 120 mg (3 x 40 mg kapsler), FEV₁ måles, og SpO₂ monitoreres
- Trin 5: Patienten inhalerer 160 mg (4 x 40 mg kapsler), FEV₁ måles, og SpO₂ monitoreres
- Trin 6: Patientens FEV₁ måles 15 minutter efter initialdosis

Patienter med astma kan midlertidigt opleve reversibel, mild bronkospasme efter bestået vurdering af initialdosis, og derfor skal alle patienter monitoreres, indtil FEV₁ er tilbage på baselineniveau.

Terapeutisk dosisregime

Den terapeutiske dosisplan bør ikke ordineres, førend den indledende vurdering af dosis er foretaget. Patienten skal gennemføre og bestå den indledende dosis vurdering, inden behandling med Bronchitol påbegyndes.

En bronkodilator skal indgives 5-15 minutter før hver dosis Bronchitol.

Den anbefalede dosis af Bronchitol er 400 mg to gange dagligt. Det betyder, at indholdet af 10 kapsler skal inhaleres via inhalatoren to gange dagligt.

Doserne skal tages morgen og aften, idet aftendosis tages 2-3 timer før sengetid.

For patienter, som får flere respirationsbehandlinger, er den anbefalede rækkefølge:

1. Bronkodilator
2. Bronchitol
3. Fysioterapi/motion
4. Dornase alfa (hvis relevant)
5. Inhalationsantibiotika (hvis relevant)

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for denne population til at støtte en anbefaling for eller imod dosisjustering.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Bronchitol er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Data fra studie DPM-CF-301 og 302 tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig for disse patientpopulationer.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge i alderen 6-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Bronchitol er til inhalation med den inhalator, som medfølger i pakningen. Det må ikke administreres på anden måde eller med en anden inhalator. Kapslerne må ikke sluges.

Kapslerne indføres særskilt i inhalatoren. Kapslernes indhold inhaleres via inhalatoren to gange dagligt med en til to inhalationer. Efter inhalation kasseres den tomme kapsel, før den næste indføres i inhalatoren med så lille forsinkelse mellem kapslerne som muligt.

Inhalatoren skal udskiftes efter en uges brug. Hvis inhalatoren skal rengøres, skal det kontrolleres, at den er tom, hvorefter den skal vaskes i varmt vand. Inhalatoren skal lufttørre helt, før den anvendes igen.

Nærmere oplysninger om anvendelsen af inhalatoren kan findes i indlægssedlen. Patienterne skal rådes til at læse dem grundigt igennem.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof.

Bronkial hyperreaktivitet over for inhaleret mannitol (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperreaktivitet over for mannitol

Patienter skal overvåges for bronkial hyperreaktivitet overfor inhaleret mannitol under deres indledende vurdering af dosis før de påbegynder den terapeutiske dosisplan med Bronchitol. Hvis patienten er ude af stand til at udføre spirometri eller fuldføre den indledende vurdering af dosis, må de ikke ordineres Bronchitol. Hyperreaktive patienter bør ikke ordineres den terapeutiske dosisplan med Bronchitol (se afsnit 4.3). De sædvanlige forholdsregler vedrørende overvågning af bronkial hyperreaktivitet gælder (se afsnit 4.2).

En patient defineres som hyperreaktiv overfor inhaleret mannitol og må ikke blive ordineret den terapeutiske dosisplan, hvis de oplever noget af det følgende under den indledende vurdering af dosis:

- ≥ 10 % fald i SpO_2 i forhold til baseline på noget tidspunkt i vurderingen
- Fald i FEV_1 er ≥ 20 % i forhold til baseline ved 240 mg kumulativ dosis
- FEV_1 er faldet med 20- <50 % (i forhold til baseline) ved vurderingens afslutning og vender ikke tilbage til <20 % inden for 15 minutter
- FEV_1 er faldet med ≥ 50 % (i forhold til baseline) ved vurderingens afslutning

Hvis der er mistanke om en behandlingsfremkaldt hyperreaktiv reaktion, skal Bronchitol seponeres.

Alle patienter skal overvåges, indtil deres FEV_1 er vendt tilbage til baseline-niveauet.

Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme i forbindelse med inhalation af lægemidler og er rapporteret i kliniske studie af Bronchitol, også hos patienter, som ikke var hyperreaktive over for initialdosen af inhaleret mannitol (se pkt. 4.8). Bronkospasme behandles med bronkodilator eller efter medicinsk indikation.

Hvis der er tegn på behandlingsfremkaldt bronkospasme, skal lægen omhyggeligt vurdere, om fordelene ved fortsat brug af Bronchitol opvejer risikoen for patienten.

Alle patienter skal evalueres formelt efter ca. 6 ugers behandling med Bronchitol for at vurdere, om der er tegn og symptomer, som tyder på bronkospasme fremkaldt af det aktive stof. I tvivlstilfælde gentages vurderingen af initialdosis som beskrevet i pkt. 4.2.

Astma

Sikkerheden/virkningen af Bronchitol hos patienter med astma er ikke formelt undersøgt. Patienter med astma skal monitoreres nøje for tegn på forværring og symptomer på astma efter initialdosen af Bronchitol.

Patienterne skal rådes til at rapportere tegn på forværring og symptomer på astma til deres læge, mens de er i behandling med lægemidlet. Hvis der er tegn på behandlingsfremkaldt bronkospasme, skal lægen omhyggeligt vurdere, om fordelene ved fortsat brug af Bronchitol opvejer risikoen for patienten. Bronkospasme behandles med bronkodilator eller efter medicinsk indikation.

Hæmoptyse

Hæmoptyse er en almindelig bivirkning, som er rapporteret i de kliniske studie af Bronchitol. Bronchitol er ikke undersøgt hos patienter med signifikante episoder af hæmoptyse (>60 ml) i de foregående tre måneder. Derfor skal disse patienter monitoreres nøje, og Bronchitol skal tilbageholdes i tilfælde af svær hæmoptyse. Svær/alvorlig hæmoptyse er:

- akut blødning ≥ 240 ml inden for 24 timer
- recidiverende blødning ≥ 100 ml/dag over flere dage

Genoptagelse eller seponering af Bronchitol efter mindre episoder med hæmoptyse skal ske efter en klinisk vurdering.

Hoste

Hoste var en almindelig bivirkning, som blev rapporteret i de kliniske studie af Bronchitol (se pkt. 4.8).

Patienterne skal uddannes i at benytte den korrekte inhalationsteknik under behandlingen og rådes til at rapportere vedvarende hoste i forbindelse med brug af Bronchitol til lægen.

Nedsat lungefunktion

Sikkerhed og virkning er ikke vist hos patienter med en FEV₁ på mindre end 30 % af den forventede værdi (se pkt. 5.1). Bronchitol anbefales ikke til disse patienter.

Bronkiektasi hos patienter, som ikke har CF

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt hos patienter med bronkiektasi, som ikke har CF. Derfor anbefales behandling med Bronchitol ikke.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktions studie.

Bronchitol er imidlertid anvendt i kliniske studie i forbindelse med standardbehandlinger for cystisk fibrose, f.eks. mucolytika, antibiotika (herunder tobramycin og colistimethatnatrium), bronkodilatorer, pancreasenzym, vitaminer, inhalationskortikoider, systemiske kortikoider og analgetika.

Der er ingen data vedrørende samtidig brug af hypertonisk saltopløsning med Bronchitol, da det var udelukket fra fase 3-studierne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af mannitol til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Da virkningen af en eventuel hyperreaktiv reaktion på moderen og/eller fosteret ikke er kendt, bør der udvises forsigtighed ved ordination af Bronchitol til gravide. Som en sikkerhedsforanstaltning bør Bronchitol undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om mannitol udskilles i human mælk. Udskillelse af mannitol i modermælken er ikke blevet undersøgt hos dyr. Det er derfor ikke muligt at udelukke en risiko for nyfødte/spædbørn. Det skal beslattes, om amning skal ophøre eller behandling med Bronchitol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved Bronchitol for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af mannitol på human fertilitet. Der er ikke udført reproduktions studie med mannitol til inhalation. Studie med oralt administreret mannitol tyder imidlertid på, at der ikke er nogen indvirkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bronchitol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Bronchitol's sikkerhedsprofil er blevet evalueret i kliniske studier med mere end 1200 patienter. (setabel 1).

Vurdering af initialdosis

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis er hoste (2,9 % af patienterne) (se pkt. 4.4).

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis er bronkospasme (se pkt. 4.4).

Terapeutisk dosisregime

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hoste (se pkt. 4.4). Det sås hos 8,3 % af patienterne sammenlignet med 4,0 % af patienterne i kontrolarmen. Hoste, som førte til seponering af behandling, var også almindelig og blev observeret hos 4,0 % af patienterne i Bronchitol-behandlingsarmen.

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hæmoptyse. Andelen af patienter, der oplevede hæmoptyse som bivirkning, var henholdsvis 7,3 %, 3,3 % og 3,4 % i Bronchitol-armene i studie 301, 302 og 303 versus 3,4 %, 0 % og 5,6 % i kontrolarmene. Andelen af patienter, der oplevede hæmoptyse, herunder hæmoptyse rapporteret under eksacerbation, var 7,0 % i mannitol-armen og 7,7 % i kontrolarmen (se pkt. 4.4).

Tabel med oversigt over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for Bronchitol er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske fase 3-studier (herunder data fra vurderingen af startdosen).

Hyppighederne er defineret således:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($\geq 1/100.000$ til $1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Frekvensen af bivirkninger ved Bronchitol i fase 3-studierne (vurderingen af startdosen og/eller behandlingsfasen)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Bærer af bakteriel sygdom, bronkitis, bronkopneumoni, lungeinfektion, oral candidiasis, faryngitis, stafylokokinfektion, infektion i øvre luftveje
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit, CF-relateret diabetes, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Initial insomni, sygelig tankegang
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Øresmerter
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, hæmoptyse, orofaryngeale smerter, hvæsende vejrtrækning
	Ikke almindelig	Produktiv hoste, irritation i halsen, astma, bronkospasme, fald i forceret ekspiratorisk volumen, rinoré, dyspnø, dysfoni, hyperventilation, obstruktion af luftvejene, kongestion af respirationsveje, misfarvet sputum, hypoksi,
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Posttussiv opkastning, opkastning
	Ikke almindelig	Kvalme, diarré, opstød, flatulens, gastroøsofageal refluxsygdom, glossodyn, kløgning, stomatitis, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitis, odynofagi
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Akne, koldsved, pruritus, udslæt, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskuloskeletale brystsmerter, artralgi, rygsmerter, stivhed i led, muskuloskeletale smerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Tilstand forværret, brystubehag
	Ikke almindelig	Pyreksi, træthed, influenzalignende sygdom, broksmerter, utilpashed, brystsmerter
Undersøgelser	Ikke almindelig	Øget alkalisk fosfatase i blodet, positiv sputumtest for bakterier eller svampe

Bivirkninger, der kun forekom ved vurderingen af startdosen (MTT), er dehydrering, fald i forceret ekspiratorisk volumen, hypoksi, diarré, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitis, odynofagi, brystsmerter og stigning i alkaliskfosfatase i blodet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

27 (7,1 %) ud af 378 patienter, som gennemførte mannitoltolerancetesten (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) ud af 341 patienter i studie 302 og 25 (5,1 %) ud af 486 patienter i studie 303 havde en positiv MTT. I studie 301 var de totalt set hyppigst rapporterede bivirkninger under MTT hoste hos 20 (5,3 %) forsøgspersoner, hvæsende vejrtrækning/bronkospasme hos syv (1,9 %) forsøgspersoner og ubehag i brystet hos seks (1,6 %) forsøgspersoner. I studie 302 var den hyppigst rapporterede bivirkning under MTT hoste hos syv patienter (2,1 %), og i studie 303 var den hyppigst rapporterede bivirkning fra MTT også hoste hos otte patienter (1,6 %).

Pædiatrisk population (6-17 år)

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn svarer til det, der ses hos voksne.

Initialdosis (6-17 år)

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis hos den pædiatriske population er hoste (4,8 % af patienterne).

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis hos den pædiatriske population er bronkospasme.

Terapeutisk dosisregime (6-17 år)

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hoste. Det sås hos 7,8 % af patienterne sammenlignet med 3,8 % af patienterne i kontrolarmen.

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hæmoptyse.

Tabel 2: Frekvensen af bivirkninger ved Bronchitol i fase 3-studierne (vurderingen af startdosen og/eller behandlingsfasen) – pædiatrisk population (6 til 17 år).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	Initial insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Øresmerter
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, tilstand forværret, hæmoptyse, orofaryngeale smerter, brystubehag, hvæsende vejrtrækning, astma, produktiv hoste
	Ikke almindelig	Bronkitis, bronkopneumoni, dysfoni, hyperventilation, misfarvet sputum, irritation i halsen, faryngitis, infektion i øvre luftveje, bronkospasme, dyspnø, brystmerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Opkastning, posttussiv opkastning
	Ikke almindelig	Kvalme, odynofagi, kløgning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Pruritus, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskuloskeletale brystmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Pyreksi
Undersøgelser	Almindelig	Sputum med identificerede bakterier

Bivirkninger, som kun opstod ved-vurderingen af startdosen (MTT), er bronkospasmer, brystmerter, odynofagi og kløgning.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Modtagelige personer kan opleve bronkokonstriktion i tilfælde af en inhaleret overdosis. Hvis der forekommer overdreven hoste og bronkokonstriktion, skal der gives en beta₂-agonist og desuden ilt, hvis det er nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod hoste og forkølelse, mucolytika ATC-kode: R05CB16

Virkningsmekanisme

Bronchitol er et hyperosmotisk inhalationslægemiddel. Den præcise virkningsmekanisme er ukendt, men inhaleret mannitol kan ændre de viskoelastiske egenskaber i mucus, øge hydreringen af det periciliære væskelag og bidrage til øget mucuscience af de retinerede sekreter gennem mucociliær aktivitet. Produktiv hoste kan bidrage til clearance af sputum.

Farmakodynamisk virkning

I ITT-populationen i en ublindet dosisrespons studie, DPM-CF-202, var middelværdien (SD) for den procentvise ændring i FEV₁ for dosen på 400 mg 8,75 (SD: 12,4) og -1,569 (SD: 9,0) for dosen på 40 mg ($p < 0,0001$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført tre 26-ugers, dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede parallelarm-, fase 3-interventions studie (DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303), hvor 324 (DPM-CF-301) og 318 (DPM-CF-302) patienter i alderen 6 år og derover i forholdet 3:2 blev randomiseret til inhaleret mannitol 400 mg to gange dagligt eller til kontrol (inhaleret mannitol 50 mg to gange dagligt). I det tredje studie (DPM-CF-303) blev 423 voksne patienter randomiseret i forholdet 1:1 til inhaleret mannitol 400 mg to gange dagligt eller kontrol. 27 (7,1 %) ud af 378 patienter, som gennemførte mannitoltolerancetesten (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) ud af 341 patienter i studie 302 og 25 ud af 486 patienter (5,1 %) i studie 303 havde en positiv MTT defineret som enten 1) et fald i FEV₁ >20 % i forhold til baseline ved midtpunktet (trin 4) eller 2) et fald i forhold til baseline ved testens afslutning på > 20 %, som ikke bedredes til < 20 % inden for 15 minutter, eller 3) som havde et fald i FEV₁ > 50 % i forhold til baseline ved testens afslutning (trin 6), eller 4), som havde et fald i SpO₂ til < 89 % under proceduren. Yderligere 2,8 % (n=34) af patienterne fra de tre studie havde ufuldstændige MTT'er og blev ikke randomiseret.

Den forventede middelværdi (SD) for baseline-FEV₁-procent i studie DPM-CF-301 (sikkerhedspopulation, N= 295) var 62,4 (SD:16,45) og 61,4 (SD:16,13) i henholdsvis mannitol- og kontrolgruppen. De tilsvarende tal for studie DPM-CF-302 (N=305) er som følger: 65,24 (SD:13,90) og 64,35 (SD:15,29). I studie DPM-CF-303 (N=423) var den forventede baseline FEV₁-procent 63,17 (SD: 15,15) og 62,98 (SD: 13,65). I studie DPM-CF-301 var 64,4 % af patientpopulationen voksne, mens dette tal i studie DPM-CF-302 var 49,5 %. Der indgik kun voksne patienter i studie DPM-CF-303. Femoghalvtreds procent af patienterne fik rhDNase i studie DPM-CF-301, mens i dette tal var 75 % i studie DPM-CF-302, og for DPM-CF-303 var det 67,6 %. Procentdelen af patienter, som fik inhalationsantibiotika, var 55 % i studie DPM-CF-301, 56 % i studie DPM-CF-302 og 52 % i studie DPM-CF-303.. Samtidig administration med hypertont saltvand var ikke tilladt i disse studie.

Det primære forudbestemte endepunkt, dvs. ændringen i FEV₁ (ml) i forhold til baseline i den modificerede ITT-population (mITT) (henholdsvis n=269, 297 og 423 i studie DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303), sammenlignet med kontrolgruppen over de 26 uger er vist i tabel 3 sammen med FEV₁, der er angivet som forventet absolut og relativ ændring i %.

Tabel 3: Ændring i FEV₁ i forhold til baseline over 26 uger i mITT-populationen og den voksne population

	Estimat af virkning					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % CI)	p-værdi	FEV ₁ (95 % CI)	p-værdi	FEV ₁ (95 % CI)	p-værdi
	Samlet population					
	N=269		N=297		N=423	
Absolut ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
Absolut forventet %	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativ forventet %	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Voksen population					
	N=171		N=144		N=423	
Absolut ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Absolut forventet %	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativ forventet %	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Bemærk: Der var nogle forskelle i analysemetoder på tværs af de 3 studier. I DPM-CF-303 blev imputation af manglende data udført ved anvendelse af en BOCF-tilgang (*baseline observation carried forward*), hvorimod ingen imputation blev udført i DPM-CF-301 eller DPM-CF-302.

Behandlingseffekten af Bronkitol på FEV₁ var mindre evident i undergruppen af patienter, som modtog samtidig rhDNase-behandling. Hos rhDNase-brugerne i studie 301 var den relative ændring i forventet FEV₁ % i forhold til baseline over 26 ugers behandling 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). For ikke-brugere var den relative ændring 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). I undersøgelse 302 var den relative ændring (95 % CI) for rhDNase-brugere og ikke-brugere henholdsvis 3,21 (-0,61, 7,03) og 4,73 (-1,93, 11,40). I studie 303 var den relative ændring (95 % CI) for rhDNase-brugere og ikke-brugere henholdsvis 1,30 (-0,91, 3,51) og 4,45 (0,52, 8,38).

Studie 303 viste ikke en bedre behandlingseffekt af Bronkitol på FEV₁ for kvindelige patienter, for hvem den underliggende cystiske fibrose kan være mere udtalt i forhold til mænd på grund af årsager, som ikke er fuldt forstået. Hos kvindelige patienter var den justerede gennemsnitlige ændring i FEV₁ på 27 ml for Bronkitol og 44 ml for kontrolgruppen, hvilket antyder en potentielt ringere fordel ved Bronkitol på lungefunktion sammenlignet med kontrolgruppen, skønt forskellen ikke var statistisk signifikant (p=0,480).

Antallet af forsøgspersoner med mindst en protokoldefineret pulmonal eksacerbation (PDPE, defineret af tilstedeværelse af mindst 4 symptomer og tegn plus anvendelse af intravenøse antibiotika) var 18,1 % i mannitolarmen og 28 % i kontrolarmen i studie 301 (ITT-population). I undersøgelse 302 havde 15,2 % af forsøgspersonerne i mannitolarmen og 19 % i kontrolarmen en PDPE. I studie 303 havde 13,4 % af forsøgspersonerne i mannitolarmen og 13,6 % i kontrolarmen en PDPE.

Den estimerede virkning af behandling (middelværdiændring og 95 % CI i forhold til baseline over 26 uger, mITT-population) på FVC var 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) i studie 301, 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) i studie 302 og 40 ml (95 % CI: -12, 92) i studie 303.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge under 18 år endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

I studie DPM-CF-301 og 302 blev den relative % forventet FEV₁ sammenlignet med kontrolgruppen hos børn (6-11 år) forbedret med henholdsvis 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, N=43) og 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, N=59) over 26 uger (p=0,892 og 0,104).

Hos unge (12-17 år) blev den relative ændring i % forventet FEV₁ sammenlignet med kontrolgruppen forbedret med henholdsvis 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, N=55) og 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, N=94) over 26 uger (p=0,245 og 0,888).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I en studie af 18 raske, unge, mandlige, frivillige forsøgspersoner var den absolutte biotilgængelighed af mannitolpulver til inhalation sammenlignet med mannitol administreret intravenøst 0,59 % ± 0,15. Absorptionshastigheden og absorptionsomfang for mannitol efter inhaleret administration var meget lig den, der blev observeret efter peroral administration. T_{max} efter inhaleret administration var 1,5 ± 0,5 timer.

I en studie af 9 patienter med cystisk fibrose (6 voksne, 3 unge), som brugte 400 mg inhalationsmannitol som enkeltdosis (Dag 1) og derefter to gange dagligt i 7 dage (Dag 2-7), var de farmakokinetiske parametre sammenlignelige for voksne og unge, dog undtaget en længere gennemsnitlig tilsyneladende terminalhalveringstid for unge (Dag 1 = 7,29 timer, Dag 7 = 6,52 timer) sammenlignet med voksne (Dag 1 = 6,10 timer, Dag 7 = 5,42 timer). Totalt set viste sammenligningen af AUC'er mellem Dag 1 og Dag 7 en tidsafhængighed af farmakokinetik, hvilket tydede på linearitet ved det dosisniveau, som blev administreret i denne studie.

Biotransformation

En lille procentdel af systemisk absorberet mannitol gennemgår metabolisering til glykogen og kuldioxid i leveren. Studie med rotter, mus og mennesker har vist, at mannitol ikke har toksiske metabolitter. Metaboliseringsvejen for inhaleret mannitol er ikke undersøgt i farmakokinetiske studie.

Distribution

Lungeaflejnings studie har vist en aflejring på 24,7 % af inhaleret mannitol, hvilket bekræfter dets distribution til målorganet. Ikke-kliniske toksikologiske studie tyder på, at mannitol, som inhaleres i lungerne, absorberes i blodet, og den maksimale serumkoncentration nås efter 1 time. Der er ingen dokumentation for, at mannitol akkumuleres i kroppen, og derfor blev distributionen af inhaleret mannitol ikke undersøgt i PK-studie.

Elimination

Den kumulative mængde mannitol, som blev filtreret til urinen over den 24-timers indsamlingsperiode, var sammenlignelig for inhaleret (55 %) og peroral (54 %) mannitol. Når mannitol administreres intravenøst, elimineres det stort set uændret ved glomerulær filtration, og 87 % af dosis udskilles i urinen inden for 24 timer. Middelterminalhalveringstiden hos voksne var omkring 4-5 timer i serum og omkring 3,66 timer i urin.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge i alderen 6-18 år er endnu ikke klarlagt.

De begrænsede data, der foreligger for unge i alderen 12-17 år, tyder på, at de farmakokinetiske parametre for inhaleret mannitol er sammenlignelige med den voksne populations.

Der foreligger ingen data for børn under 12 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos hanrotter blev der efter 13 ugers dosering med inhaleret mannitol observeret forhøjede cirkulerende lymfocytter og mandibulær lymfeknudeplasmacytose ved doser på over 9,3 gange den maksimale dosis. Det forhøjede lymfocytaltal lå inden for historiske kontrolværdier, progredierede ikke og var stort set forsvundet ved afslutningen af studie levende fase og efter seponering af behandling. Denne virkning blev ikke bemærket hos andre arter og resulterede ikke i kliniske tegn.

Hos hunde blev der observeret forhøjet forekomst af hoste både under og umiddelbart efter administration af både høj og lav dosis inhaleret mannitol. Der forekom ingen behandlingsrelateret bivirkning ved mere end 13 gange den maksimale terapeutiske dosis.

Der har ikke vist sig nogen mutagen eller genotoksisk virkning, når mannitol blev analyseret i et standardbatteri af genotoksicitetstest.

Mannitol blev vist ikke at være irriterende i en isoleret bovin øjentest, eller når det blev indført i kaninøjne.

Der blev ikke observeret nogen tegn på karcinogenicitet, når mannitol blev administreret i kosten ($\leq 5\%$) hos mus og rotter i 2 år. Der er ikke udført karcinogenicitets studie med mannitol til inhalation.

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitets studie med mannitol til inhalation. Studie med mannitol administreret via andre veje viste imidlertid ingen virkning på fosteroverlevelsen hos mus, rotter og hamstere og på fosterudviklingen hos rotter og kaniner.

Der er ikke udført reproduktionsstudie med mannitol til inhalation. Studie med mannitol administreret peroralt viste imidlertid ingen teratogen virkning hos mus eller rotter ved doser på op til 1,6 g/kg eller hos hamstere ved 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Inhalatoren og hættens kasseres 1 uge efter første brug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 30 °C.

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt. Kapslerne må kun tages ud umiddelbart før brug.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/polyamid/PVC/aluminiumsblister. Æsker med 10 eller 280 kapsler til henholdsvis initialdosis og behandling.

Æsken med initialdosis indeholder 1 blister (med 10 kapsler) og en inhalator.

2-ugers-æsken indeholder 28 blistere (med 10 kapsler hver) og to inhalatorer.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/760/001-002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 2012

Dato for seneste fornyelse: 11. januar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Co. Dublin, D13 WC83
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Kravene om fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webportal.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE – PAKNING MED INITIALDOSIS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bronchitol 40 mg, inhalationspulver, hårde kapsler
mannitol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En hård kapsel indeholder 40 mg mannitol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, hård kapsel.

10 hårde kapsler og 1 inhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Initialdosis skal anvendes under medicinsk overvågning og inkludere monitorering af lungefunktion.

Anvendes efter lægens anvisninger.

Læs indlægssedlen for oplysninger om anvendelse af inhalator.

Kapslerne indeholder pulver til oral inhalation via den medfølgende inhalator.

Kapslerne må først tages ud af blisteren umiddelbart før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kapslerne må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/760/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE – 2-UGERS BEHANDLINGSPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bronchitol 40 mg, inhalationspulver, hårde kapsler
mannitol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En hård kapsel indeholder 40 mg mannitol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, hård kapsel.

2-ugers behandlingspakning med 280 hårde kapsler og 2 inhalatorer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Anvendes efter lægens anvisninger.

Læs den medfølgende indlægsseddel for oplysninger om anvendelse af inhalator.

Kapslerne indeholder pulver til oral inhalation via den medfølgende inhalator.

Kapslerne må først tages ud af blisterpakningen umiddelbart før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kapslerne må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/760/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bronchitol 40 mg, inhalationspulver, hårde kapsler
Mannitol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmaxis

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bronchitol 40 mg, inhalationspulver, hårde kapsler Mannitol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Bronchitol til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bronchitol
3. Sådan skal du bruge Bronchitol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Bronchitol

Bronchitol indeholder et lægemiddel, som kaldes mannitol, og det er et slimløsende stof.

Hvad bruges Bronchitol til

Bronchitol anvendes til voksne på 18 år og derover. Ud over Bronchitol vil du normalt også anvende de andre lægemidler, du tager for cystisk fibrose.

Virkning

Bronchitol inhaleres i lungerne for at hjælpe med cystisk fibrose, som er en arvelig sygdom, der påvirker de kirtler i lungerne, tarmen og bugspytkirtlen, som udskiller slim og fordøjelsessaft.

Bronchitol hjælper ved at øge mængden af vand på overfladen af luftvejene og i slimmen. Det hjælper lungerne med lettere at få slimmen op. Det er også med til at forbedre lungernes tilstand og din vejrtrækning. Du kan derfor få en såkaldt "produktiv hoste", som også hjælper med at fjerne slim fra lungerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bronchitol

Brug ikke Bronchitol

- hvis du er allergisk over for mannitol
- hvis du er følsom over for mannitol. Før du begynder på Bronchitol, undersøger din læge, om dine luftveje er for følsomme over for mannitol. Hvis du er for følsom over for mannitol, bliver luftvejene forsnævret, og du kan få sværere ved at trække vejret.

Hvis et af ovenstående gælder for dig (eller hvis du ikke er sikker), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge medicinen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du bruger Bronchitol:

- hvis du har astma
- hvis du nogensinde har hostet blod op eller haft blod i spyttet

- hvis du har alvorlig cystisk fibrose, især hvis din lungefunktion målt som forceret eksspiratorisk volumen i det første sekund, du puster ud (FEV₁), normalt ligger under 30 %.

Inhalationsmedicin kan give strammen omkring brystet og hvæsende vejrtrækning, og det kan ske med det samme, når du har taget medicinen. Lægen hjælper dig med at tage den første dosis Bronchitol og kontrollerer din lungefunktion før, under og efter doseringen. Lægen kan bede dig om at bruge anden medicin, f.eks. et bronkieudvidende lægemiddel, før du tager Bronchitol.

Inhalation af medicin kan også give hoste, og det kan også ske med Bronchitol. Tal med lægen, hvis hosten ikke forsvinder, eller den bekymrer dig.

Børn og teenagere

Bronchitol bør ikke bruges af børn og teenagere under 18 år. Det er, fordi der er begrænset information om denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med Bronchitol

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Du kan fortsætte med din medicin for cystisk fibrose, når du bruger Bronchitol, herunder inhalationsantibiotika som f.eks. tobramycin og colistimethatnatrium. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket, inden du bruger Bronchitol.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du bør undgå at bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid.
- Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Bronchitol påvirker din evne til at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du bruge Bronchitol

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tag altid din bronkieudvidende medicin, før du bruger Bronchitol.

Så meget skal du bruge

Voksne på 18 år og derover

Initialdosis

Før du får ordineret Bronchitol, hjælper lægen dig med at tage den første dosis Bronchitol og tester din lungefunktion ved hvert trin for at sikre sig, at du ikke er allergisk over for mannitol. Den første dosis tages i 4 trin:

- Trin 1 – 1 kapsel (40 mg)
- Trin 2 – 2 kapsler (80 mg)
- Trin 3 – 3 kapsler (120 mg)
- Trin 4 – 4 kapsler (160 mg)

Når du har fået hele initialdosis (den første dosis), har du taget 10 kapsler (400 mg), hvilket er den normale dosis.

Behandlingsdosis (2-ugers-pakninger)

- Du skal bruge Bronchitol hver dag.
- Den normale dosis er 10 kapsler (400 mg) inhaleret om morgenen og 10 kapsler inhaleret om aftenen.
- Du skal tage aftendosen mindst 2-3 timer, før du går i seng.
- Du opnår det bedste resultat, hvis du inhalerer kapslerne en efter en med så lille forsinkelse mellem kapslerne som muligt.

Rækkefølge for brug af denne medicin

Brug Bronchitol som en del af din normale daglige behandlingsrutine. Den foreslåede rækkefølge er som følger, medmindre lægen har sagt noget andet:

1. Brug din bronkieudvidende medicin
2. Vent 5-15 minutter
3. Brug Bronchitol før fysioterapi, hvis det er en del af din normale daglige behandlingsrutine
4. Dornase alfa (Pulmozyme), hvis det er en del af din behandlingsrutine
5. Inhalationsantibiotika, hvis det er en del af din behandlingsrutine

Sådan skal du bruge medicinen

- Bronchitol indåndes (inhaleres) som et pulver fra kapslen med den inhalator, som medfølger i pakningen. Det er kun til inhalering og må ikke indtages på nogen anden måde. Kapslerne må ikke sluges.
- Pulveret i kapslerne må kun inhaleres med den inhalator, som medfølger i pakningen.
- Brug en ny inhalator hver uge.
- De 10 kapsler lægges i inhalatoren en ad gangen.
- Inhaler kapslens indhold ved hjælp af inhalatoren med en til to indåndinger.

Yderligere oplysninger om anvendelsen af inhalatoren kan findes sidst i indlægssedlen.

Hvis du har brugt for meget Bronchitol

Hvis du mener, at du har brugt for meget medicin, skal du straks kontakte lægen eller apoteket. Du kan:

- føle, at du ikke kan trække vejret
- få hvesende vejrtrækning
- hoste meget

Lægen kan give dig ilt og medicin, så du bedre kan trække vejret.

Hvis du har glemt at bruge Bronchitol

- Hvis du glemmer at tage en dosis af medicinen, skal du tage den, så snart du husker det, og fortsætte som normalt. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Bronchitol

Hvis du holder op med at bruge Bronchitol, kan symptomerne blive værre. Du må ikke holde op med at bruge Bronchitol uden at tale med lægen først, også selvom du har det bedre. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal bruge medicinen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge Bronchitol, og søg straks læge, hvis du bemærker nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- Problemer med vejrtrækningen, som kan skyldes en forsnævring af luftvejene, forværring af astmasymptomer eller hvæsende vejrtrækning. Det er almindeligt og rammer op til 1 ud af 10 patienter.
- Du hoster blod op eller har blod i spyttet. Det er almindeligt.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- Kraftig hoste. Det er almindeligt.
- Forværring af symptomer. Det er almindeligt.

Andre bivirkninger kan være:

Almindelige (kan ramme op til 1 ud af 10 personer)

- Hoste
- Brystubehag
- Hovedpine
- Smerter bagest i munden og svælget og ubehag, når du synker
- Opkastning, opkastning efter hoste

Ikke almindelige (kan ramme op til 1 ud af 100 patienter)

- Brænden eller smerter i tungen
- CF-relateret sukkersyge
- Smerter i bryst og mave
- Forandret stemme
- Koldsved
- Tillukning
- Dehydrering
- Nedsat appetit
- Diarré
- Øresmerter
- Træthed
- Svimmelhed
- Kvalme
- Utilpashed
- Influenza og feber
- Luft i maven
- Halsbrand
- Broksmerter
- Hyperventilation
- Kløe, udslæt, akne
- Stive led og ledsmerter
- Sygelig tankegang
- Sår i munden
- Infektion i luftvejene
- Løbende næse
- Spyttinfektion
- Irritation i halsen
- Problemer med at sove
- Infektion med gærsvamp i munden (trøske)
- Urininkontinens

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. De eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at

indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Bronchitol utilgængeligt for børn.

Brug ikke Bronchitol efter den udløbsdato, der står på pakningen (efter Exp). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Når en kapsel er taget ud af blisteren, skal den anvendes straks.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bronchitol indeholder:

Aktivt stof: mannitol. En kapsel indeholder 40 mg mannitol. Den gennemsnitlige inhalerede dosis pr. kapsel er 32,2 mg mannitol.

Udseende og pakningstørrelser:

Bronchitol er et pulver til inhalation, som er fyldt i hårde kapsler. Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårde kapsler, indeholder et hvidt eller næsten hvidt pulver, som er fyldt i klare, farveløse, hårde kapsler med "PXS 40 mg" påtrykt. Pulveret inhaleres i lungerne med den inhalator, som medfølger i pakningen.

Pakningen med en initialdosis Bronchitol indeholder 1 blister med 10 kapsler og 1 inhalator. Pakningen med initialdosen bruges under vurderingen af initialdosen hos din læge.

En pakning med 2 ugers Bronchitol-behandling indeholder 28 blistere med 10 kapsler hver (280 kapsler i alt) og 2 inhalatorer. Pakningen med 2 ugers behandling er til behandlingsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelse

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

Fremstiller

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, D13 WC83 Irland.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, kan du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Lietuva

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

България

Pharmaxis Europe Limited
Тел.: + 353 (0) 1431 9816

Luxembourg/Luxemburg

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Česká republika

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

Magyarország

Pharmaxis Europe Limited
Tel.: + 353 (0) 1431 9816

Danmark

Pharmaxis Europe Limited
Tlf: + 353 (0) 1431 9816

Malta

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Deutschland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Nederland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Eesti

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Norge

Pharmaxis Europe Limited
Tlf: + 353 (0) 1431 9816

Ελλάδα

Pharmaxis Europe Limited
Τηλ: + 353 (0) 1431 9816

Österreich

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

España

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Polska

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

France

Pharmaxis Europe Limited
Tél: + 353 (0) 1431 9816

Portugal

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Hrvatska

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

România

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Ireland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Slovenija

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Ísland

Pharmaxis Europe Limited
Sími: +353 (0) 1431 9816

Slovenská republika

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

Italia

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Suomi/Finland

Pharmaxis Europe Limited
Puh/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Κύπρος

Pharmaxis Europe Limited
Τηλ: + 353 (0) 1431 9816

Sverige

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Latvija

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

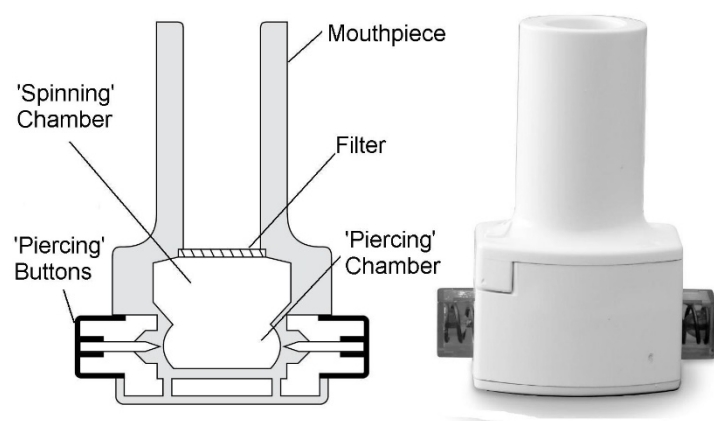
Denne indlægsseddel blev senest ændret i MM/AAAA.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Sådan bruges inhalatoren

Nedenfor viser et diagram, hvordan inhalatoren ser ud. Bronchitol-kapsler kan kun bruges med den inhalator, som medfølger i pakningen.



Engelsk	Dansk
'Spinning' Chamber	'Rotationskammer'
'Piercing' Buttons	'Prikkeknapper'
Mouthpiece	Mundstykke
Filter	Filter
'Piercing' Chamber	'Prikkekammer'

Inhalator

Følgende trin forklarer, hvordan inhalatoren bruges. Yderligere oplysninger om, hvordan du passer din inhalator, kan du se sidst i brugsanvisningen.

1. Tag hættten af

- Hold inhalatoren lodret med begge hænder, og tag hættten af.



2. Åbn inhalatoren

- Hold bunden af inhalatoren fast med den ene hånd.
- Du skal holde om bunden af inhalatoren, så du ikke trykker på prikkeknapperne.
- Derefter åbner du den ved at dreje mundstykket i pilens retning på inhalatoren.



3. Læg kapslen i

- Kontrollér først, at dine hænder er tørre.
- Tag derefter en kapsel ud af blisteren (tag først kapslen ud, lige før den skal bruges).
- Læg kapslen i det kapselformede rum i bunden af inhalatoren.

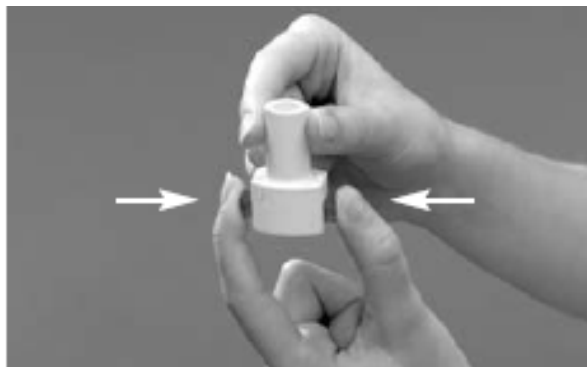


4. Luk inhalatoren

- Hold inhalatoren lodret.
- Drej derefter mundstykket til lukket position – du hører et 'klik', når den er lukket.



5. Lav et hul i kapslen
- Det frigiver pulveret i kapslen, når du trækker vejret ind. I denne indlægsseddel kalder vi det at 'prikke'.
 - Hold inhalatoren lodret, og tryk begge 'prikke'-knapper på siden af inhalatoren helt ind på samme tid, og slip dem igen. Det må du kun gøre én gang. Det er, fordi kapslen kan brække eller gå i stykker, hvis du gennemborer den mere end én gang.



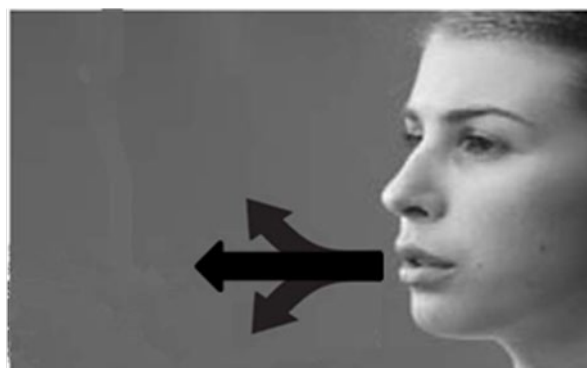
6. Gør dig klar til inhalation
- Vip inhalatoren, så mundstykket vender lidt nedad.
 - På den måde kan kapslen falde frem i rotationskammeret.
 - Hold inhalatoren vippet på denne måde, og pust helt ud (væk fra inhalatoren).



7. **Inhaler**
- Læg hovedet lidt tilbage.
 - Hold inhalatoren vippet nedad, før inhalatoren hen til munden, og luk læberne helt tæt omkring mundstykket.
 - Tag en rolig, dyb indånding for at fylde lungerne, – og hold derefter vejret i 5 sekunder. Når du trækker vejret ind, skal du høre en 'raslende' lyd, når kapslen roterer i inhalatoren. Hvis det ikke sker, sidder kapslen måske fast.
 - Hvis du ikke hører den raslende lyd, skal du holde inhalatoren med mundstykket nedad og banke hårdt på bunden. Du må ikke forsøge at løsne kapslen ved at trykke på prikkeknapperne igen. Gentag inhalationen for at få din dosis.



8. **Pust ud**
- Tag inhalatoren ud af munden.
 - Pust ud, og træk vejret normalt igen.



9. Kontrollér kapslen

- Se efter, om kapslen er tom – kapslen skal rotere i inhalatoren for at blive tømt. Hvis kapslen ikke er tømt, kan det være nødvendigt at gentage trin 6-8.



10. Tag den brugte kapsel ud

- Vend inhalatoren på hovedet, bank på bunden, og smid den tomme kapsel væk.

11. Gentag trin 3-10 for hver kapsel

- Udfør disse trin for hver af de 10 kapsler.
- Du får det bedste resultat med Bronchitol, hvis du inhalerer kapslerne en for en.

Yderligere oplysninger om, hvordan du passer din inhalator

- Hold inhalatoren tør, og kontrollér altid, at dine hænder er tørre, før du bruger den.
- Pust aldrig ud, og host aldrig i inhalatoren.
- Skil aldrig inhalatoren ad.
- Læg aldrig en kapsel direkte i inhalatorens mundstykke.
- Lad aldrig en brugt kapsel sidde i inhalatorens kammer.
- Brug en ny inhalator hver uge.
- Hvis inhalatoren går i stykker, skal du bruge den anden inhalator og kontakte din læge.

Rengøring af inhalatoren – Inhalatoren vil normalt give den korrekte dosis medicin i 7 dage, uden at du behøver at rengøre den. Hvis inhalatoren alligevel skal rengøres, skal du gøre følgende:

1. Kontrollér, at inhalatoren er tom.
2. Vask inhalatoren i varmt vand med mundstykket åbent.
3. Ryst den, indtil der ikke er flere store dråber vand tilbage i inhalatoren.
4. Lad den lufttørre – læg den på siden med mundstykket åbent.
5. Du skal lade den tørre helt. Det kan tage op til 24 timer. Brug den anden inhalator, mens den tørrer.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af vilkårene for markedsføringstilladelsen(erne)

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en(erne) for mannitol (indiceret ved cystisk fibrose) er PRAC's videnskabelige konklusioner som følger:

I lyset af tilgængelige data om risikoen for bronkospasme, hæmoptyse og hosterelaterede følgevirkninger samt den viden, der er opnået i løbet af det sidste årti om sikkerhedsprofilen for mannitol (indiceret ved cystisk fibrose), og at oplysningerne i de yderligere risikominimeringsforanstaltninger (aRMM) også er afspejlet i produktresuméet, vurderede PRAC, at aRMM kan slettes fra bilag II.D. PRAC konkluderede, at betingelserne for markedsføringstilladelser for produkter, der indeholder mannitol (indiceret ved cystisk fibrose), bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling er CHMP enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelsen for anbefalingen.

Begrundelse for ændringen af vilkårene for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mannitol (indiceret ved cystisk fibrose) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel(er), der indeholder mannitol (indiceret ved cystisk fibrose), forbliver uændret under forudsætning af de foreslåede ændringer i produktinformation.

CHMP anbefaler, at vilkårene for markedsføringstilladelsen(erne) ændres.