

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bronchitol 40 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg manitola.

Povprečni vneseni odmerek na kapsulo je 32,2 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, trda kapsula.

Prozorne, brezbarvne trde kapsule z oznako „PXS 40 mg“, ki vsebujejo bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bronhitol je indicirano za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri odraslih, starih 18 let ali več, kot dodatno zdravljenje k najboljšemu standardu oskrbe.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ocena začetnega odmerka

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Bronchitol je treba vse bolnike med dajanjem začetnega odmerka oceniti za bronhialno hiperodzivnost na inhalirani manitol (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Začetni odmerek zdravila Bronchitol je treba dati pod nadzorom in spremljanjem izkušenega zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, ki je ustrezno usposobljen in opremljen za izvedbo spirometrije, spremljanje nasičenosti s kisikom (SpO_2) in obravnavo bronhospazma (glejte poglavji 4.4 in 4.8), vključno z ustrezno uporabo opreme za oživljanje.

Bolnik mora dobiti premedikacijo z bronhodilatatorjem 5–15 minut pred začetnim odmerkom, vendar po izhodiščni meritvi FEV_1 in SpO_2 (nasičenost krvi s kisikom). Vse meritve FEV_1 in spremljanje SpO_2 je treba začeti 60 sekund po inhalaciji odmerka.

Pomembno je usposabljanje bolnika za izvajanje pravilne tehnike uporabe inhalatorja med oceno začetnega odmerka.

Oceno začetnega odmerka je treba opraviti v naslednjih korakih:

1. faza: pred začetnim odmerkom se izmerita izhodiščni vrednosti FEV_1 in SpO_2 ;
2. faza: bolnik vdihne 40 mg (1x40 mg kapsula) in izmerite SpO_2 ;
3. faza: bolnik vdihne 80 mg (2x40 mg kapsula) in izmerite SpO_2 ;
4. faza: bolnik vdihne 120 mg (3x40 mg kapsula) in izmerite FEV_1 ter spremljajte SpO_2 ;
5. faza: bolnik vdihne 160 mg (4x40 mg kapsula) in izmerite FEV_1 ter spremljajte SpO_2 ;
6. faza: 15 minut po začetnem odmerku izmerite bolnikov FEV_1 .

Pri bolnikih z astmo se lahko po opravljeni oceni začetnega odmerka pojavi reverzibilen, začasen, blag bronhospazem, zato je treba vse bolnike spremljati, dokler se njihov FEV₁ ne vrne na izhodiščno raven.

Terapevtski režim odmerjanja

Terapevtski režim odmerjanja lahko predpišete šele po oceni začetnega odmerka. Bolnik mora zaključiti in opraviti oceno začetnega odmerka pred začetkom zdravljenja z Bronchitolom.

Bronhodilatator se mora uporabiti 5-15 minut pred vsakim odmerkom zdravila Bronchitol.

Priporočeni odmerek zdravila Bronchitol je 400 mg dvakrat na dan. To zahteva inhalacijo vsebine desetih kapsul prek inhalatorja dvakrat na dan.

Te odmerke vzamete zjutraj in zvečer, večerni odmerek 2 do 3 ure pred spanjem.

Pri bolnikih, ki prejemajo več terapij za dihala, je priporočeni vrstni red:

1. bronhodilatator ;
2. zdravilo Bronchitol;
3. fizioterapija/telesna vadba;
4. dornaza alfa (če je potrebno);
5. inhalirani antibiotiki (če je potrebno).

Posebne populacije

Starostniki (≥65 let)

Za to populacijo je premalo podatkov v podporo prilagoditvi odmerka oz. proti njej.

Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

Zdravilo Bronchitol ni uradno proučeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter. Razpoložljivi podatki iz študij DPM-CF-301 in 302 kažejo, da prilagoditev odmerka za ti populaciji bolnikov ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bronchitol pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost zdravila Bronchitol pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Bronchitol se inhalira z inhalatorjem, priloženim v pakiranju. Ne sme se dajati na noben drug način ali z drugim inhalatorjem. Kapsul se ne sme pogoltniti.

Vsako kapsulo je treba vstaviti v pripomoček ločeno. Vsebina kapsul se vdihne z inhalatorjem z enim ali dvema vdihoma. Po inhalaciji je treba prazno kapsulo zavreči pred vstavljanjem naslednje kapsule v inhalator, hkrati pa mora biti časovni presledek med kapsulama čim krajši.

Inhalator je treba zamenjati po enem tednu uporabe. Če je treba inhalator očistiti, se prepričajte, da je pripomoček prazen, nato pa ga operite v topli vodi. Pred ponovno uporabo je treba inhalator temeljito posušiti na zraku.

Podrobno navodilo za uporabo inhalatorja je v priloženem navodilu za uporabo zdravila. Bolnikom je treba naročiti, naj navodilo temeljito preberejo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino.

Bronhialna hiperodzivnost na inhalirani manitol (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperodzivnost na manitol

Bolnike je treba med oceno začetnega odmerka pred uvedbo terapevtskega režima odmerjanja zdravila Bronchitol spremljati za bronhialno hiperodzivnost na inhalirani manitol.

Če bolnik ne more opravljati spirometrije ali dokončati oceno začetne količine odmerka, se Bronchitola ne sme predpisati. Hiperodzivnim bolnikom se ne sme predpisati režima terapevtskega odmerka Bronchitol (glejte poglavje 4.3). Upoštevati je treba običajne varnostne ukrepe glede spremljanja bronhialne hiperodzivnosti (glejte poglavje 4.2).

Bolnik je opredeljen kot hiperodziven na inhalirani manitol in se mu ne sme predpisati režima terapevtskega odmerka, če med oceno začetne količine odmerka opazite katerega izmed naslednjih znakov:

- ≥ 10 % SpO₂ pod izhodiščno raven kadarkoli med oceno;
- ≥ 20 % upad FEV₁ pod izhodiščno raven pri skupnem odmerku 240 mg;
- upad FEV₁ za 20 do < 50 % pod izhodiščno raven na koncu ocene in se v 15 minutah ne vrne na raven < 20 % pod izhodiščno ravniyo;
- ≥ 50 % upad FEV₁ pod izhodiščno raven na koncu ocene.

Če sumite inducirano hiperodzivno reakcijo, morate uporabo zdravila Bronchitol prekiniti.

Vse bolnike je treba spremljati, dokler ni FEV₁ nazaj na izhodiščni ravni.

Bronhospazem

Bronhospazem se lahko pojavi pri inhalaciji zdravila. Pojav so ugotovili pri zdravilu Bronchitol v kliničnih študijah tudi pri bolnikih, ki niso bili hiperodzivni na začetni odmerek inhaliranega manitola (glejte poglavje 4.8). Bronhospazem je treba zdraviti z bronhodilatatorjem ali na drug primeren način.

Zdravnik mora v primeru dokazanega bronhospazma, inducirane z zdravilom, natančno oceniti, ali koristi nadaljevanja uporabe zdravila Bronchitol odtehtajo tveganje za bolnika.

Vse bolnike je treba pregledati po približno šestih tednih zdravljenja z zdravilom Bronchitol za znake in simptome, ki kažejo na bronhospazem, inducirano z aktivno snovjo. V primeru dvoma je treba ponoviti oceno začetnega odmerka, opisano v poglavju 4.2.

Astma

Varnost in učinkovitost Bronchitol pri bolnikih z astmo nista bili uradno raziskani. Bolnike z astmo je treba natančno spremljati za znake in simptome poslabšanja astme po začetnem odmerku zdravila Bronchitol.

Bolnikom je treba naročiti, da zdravniku poročajo o znakih in simptomih poslabšanja astme med terapevtsko rabo. Zdravnik mora v primeru dokazanega bronhospazma, inducirane z zdravilom, natančno oceniti, ali koristi nadaljevanja uporabe zdravila Bronchitol odtehtajo tveganje za bolnika. Bronhospazem je treba zdraviti z bronhodilatatorjem ali kot je ustrezno.

Hemoptiza

O hemoptizi so pogosto poročali pri uporabi zdravila Bronchitol v kliničnih študijah. Zdravilo Bronchitol ni proučeno pri bolnikih z anamnezo pomembnih epizod hemoptize (> 60 ml) v zadnjih treh

mesecih. Posledično je treba te bolnike natančno spremljati ter uporabo zdravila Bronchitol v primeru obsežne hemoptize prekiniti. Za obsežno hemoptizo se šteje naslednje:

- akutna krvavitev ≥ 240 ml v obdobju 24 ur,
- ponovitve krvavitve ≥ 100 ml/dan v več dnevnem obdobju.

O ponovni uvedbi ali zadržanju zdravila Bronchitol po manjših epizodah hemoptize presodi zdravnik.

Kašelj

Pri uporabi zdravila Bronchitol v kliničnih študijah so pogosto poročali o kašlju (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba usposobiti za izvajanje pravilne tehnike uporabe inhalatorja med zdravljenjem in jim naročiti, naj zdravniku poročajo o perzistentnem kašlju pri uporabi zdravila Bronchitol.

Okvarjeno delovanje pljuč

Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnikih s FEV₁ manj kot 30 % od napovedane vrednosti nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1). Uporaba zdravila Bronchitol pri teh bolnikih ni priporočena.

Bronhiektazija, ki ni posledica cistične fibroze (CF)

Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnikih z bronhiektazijo, ki ni posledica CF, nista bili dokazani. Zato zdravljenje z zdravilom Bronchitol ni priporočljivo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Vendar so zdravilo Bronchitol uporabili v kliničnih študijah skupaj s standardnimi terapijami za cistično fibrozo, kot so mukolitik, antibiotiki (vključno s tobramicinom in natrijevim kolistimetatom), bronhodilatatorji, encimi trebušne slinavke, vitamini, inhaliranimi in sistemskimi kortikosteroidi ter analgetiki.

Podatkov o sočasni uporabi hipertonične fiziološke raztopine z zdravilom Bronchitol ni, ker so bili izključeni iz študije 3. faze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi manitola pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinki možne hiperodzivne reakcije na bolnico in/ali plod niso znani, zato je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila Bronchitol nosečnicam. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Bronchitol bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se manitol izloča v materino mleko. Izločanje manitola v materino mleko pri živalih ni bilo proučeno. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Bronchitol, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Bronchitol za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu manitola na plodnost ni. Študije učinka inhaliranega manitola na sposobnost razmnoževanja živali niso bile opravljene. Vendar študije s peroralno uporabljenim manitolom ne kažejo učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bronchitol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Bronchitol je bil ovrednoten v kliničnih študijah, ki so vključevale več kot 1200 bolnikov. (glejte preglednico 1).

Ocena začetnega odmerka

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol med oceno začetnega odmerka, je kašelj (2,9 % bolnikov) (glejte poglavje 4.4).

Najpomembnejši neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol med oceno začetnega odmerka, je bronhospazem (glejte poglavje 4.4).

Terapevtski režim odmerjanja

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol, je bil kašelj (glejte poglavje 4.4). Ugotovili so ga pri 8,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Bronchitol, in pri 4,0 % bolnikov v kontrolni skupini. Pogosto je bil ugotovljen tudi kašelj, ki mu je sledila prekinitve zdravljenja, in sicer pri 4,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Bronchitol.

Najpomembnejši neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol, je bila hemoptiza. Delež bolnikov s hemoptizo kot neželenim učinkom je bil 7,3 %, 3,3 % in 3,4 % v skupini, ki je prejela zdravilo Bronchitol v študiji 301, 302 in 303, ter 3,4 %, 0 % in 5,6 % v kontrolnih skupinah. Razmerje bolnikov, ki so izkusili neželene učinke hemoptize, vključujoč poročano hemoptizo, med poslabšanjem bolezni je bila 7,0 % v skupini, ki je prejela manitol, in 7,7 % v kontrolni skupini (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

. Varnostni profil zdravila Bronchitol temelji na varnostnih podatkih kliničnih študij III. faze (vključno s podatki ocene začetnega odmerka).

Opredelelitev pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($\geq 1/100.000$ do $< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
infekcijske in parazitske bolezni	občasni	Kolonizacija z bakterijami, bronhitis, bronhopneumonija, okužba pljuč, kandidoza v ustni votlini, faringitis, stafilokokna okužba, okužba zgornjih dihalnih poti
presnovne in prehranske motnje	občasni	zmanjšan apetit, sladkorna bolezen v povezavi s CF, dehidracija
psihiatrične motnje	občasni	začetna nespečnost, morbidne misli
bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	bolečine v ušesu
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj, hemoptiza, bolečina v žrelu/grlu, piskajoče dihanje
	občasni	produktivni kašelj, draženje žrela, astma, bronhospazem, zmanjšan forsirani ekspiracijski

		volumen, rinoreja, dispneja: disfonija, hiperventilacija, obstruktivna bolezen dihal, kongestija dihal, obarvan sputum, hipoksija
bolezni prebavil	pogosti	bruhanje po kašljanju, bruhanje
	občasni	navzea, driska, spahovanje, vetrovi, gastroezofagealna refluksna bolezen, glosodinija, siljenje na bruhanje, stomatitis, bolečine v zgornjem predelu trebuha, aftozni stomatitis, bolečine pri požiranju
bolezni kože in podkožja	občasni	Akne, mrzel pot, srbenje, izpuščaj, srbeč izpuščaj
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v sklepih, bolečina v hrbtu, otrdelost sklepov, mišično-skeletne bolečine
bolezni sečil	občasni	urinska inkontinenca
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	stanje je poslabšano, nelagodje v prsnem košu
	občasni	Zvišana telesna temperatura, utrujenost, gripi podobna bolezen, hernija, splošno slabo počutje, bolečina v prsnem košu
preiskave	občasni	znižana raven alkalne fosfataze v krvi, pozitivna preiskava na bakterije ali glive v sputumu

Neželeni učinki, ki so se pojavili-samo-pri oceni-začetnega odmerka (MTT), so dehidracija, zmanjšanje prisilnega izdihavanja, hipoksija, diareja, bolečine v zgornjem delu trebuha, aftozni stomatitis, odinofagija, bolečine v prsih in povečana alkalna fosfataza v krvi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri sedemindvajsetih (7,1 %) od 3789 bolnikov, ki so opravljali test tolerance na manitol (MTT) in so bili vključeni v študijo 301, osemnajstih (5,3 %) od 341 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo 302, in petindvajsetih (5,1 %) od 486 bolnikov, vključenih v študijo 303, je bil ugotovljen pozitiven MTT. V študiji 301 so bili najpogosteje prijavljeni neželeni učinki med izvajanjem MTT kašelj pri dvajsetih (5,3 %) preizkušancih, hropenje/bronhospazem pri sedmih (1,9 %) preizkušancih in nelagodje v prsnem košu pri šestih (1,6 %) preizkušancih. V študiji 302 je bil najpogosteje prijavljen neželeni učinek med izvajanjem MTT kašelj pri sedmih bolnikih (2,1 %) in v študiji 303 je bil najpogosteje prijavljen neželeni učinek med izvajanjem MTT prav tako kašelj, ki se je pojavil pri osmih bolnikih (1,6 %).

Pediatrična populacija (starost od 6 do 17 let)

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so bile podobne kot pri odraslih.

Začetni odmerek (starost od 6 do 17 let)

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol med oceno začetnega odmerka v pediatrični populaciji, je bil kašelj (4,8% bolnikov).

Najpomembnejši neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol med oceno začetnega odmerka v pediatrični populaciji, je bil bronhospazem.

Terapevtski režim odmerjanja (starost od 6 do 17 let)

Najpogosteje ugotovljeni neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol, je kašelj. Ugotovili so ga pri 7,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Bronchitol, in pri 3,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Najpomembnejši neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila Bronchitol, je bila hemoptiza.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
psihiatrične motnje	občasni	začetna nespečnost

bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	bolečine v ušesu
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj poslabšanje bolezni, hemoptiza, draženje žrela, nelagodni občutki v prsnem košu, piskajoče dihanje, astma produktivni kašelj
	občasni	bronhitis, bronhopnevmonija, hripavost, hiperventilacija, obarvan sputum, draženje žrela, faringitis, okužbe zgornjih dihal, bronhospazem, dispneja, bolečine v prsnem košu
bolezni prebavil	pogosti	bruhanje bruhanje po kašljanju
	občasni	navzeja odinofagija siljenje na bruhanje ¹
bolezni kože in podkožja	občasni	srbenje srbeč izpuščaj
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišično-skeletne bolečine v prsnem košu
bolezni sečil	občasni	urinska inkontinenca
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije preiskave	občasni	povišana telesna temperatura
	pogosti	Prepoznane bakterije v sputumu

Neželeni učinki, ki so se pojavili samo pri oceni začetnega odmerka (MTT), so bronhospazem, bolečina v prsih, odinofagija in bljuvanje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V*](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri dovzetnih osebah lahko v primeru inhalacije prevelikega odmerka pride do bronhokonstrikcije. Če se pojavi čezmerno kašljanje ali bronhokonstrikcija, lahko uporabite beta₂ agonist in po potrebi kisik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada, mukolitik, oznaka ATC: R05CB16

Mehanizem delovanja

Bronchitol je hiperosmotsko zdravilo za inhaliranje. Čeprav natančen mehanizem delovanja ni znan, lahko inhalirani manitol spremeni viskoelastične lastnosti sluzi, poveča hidracijo periciliarne

tekočinske plasti in prispeva k večjemu očišču zadržanih izločkov zaradi mukociliarne aktivnosti. Produktivni kašelj lahko prispeva k očišču sputuma.

Farmakodinamični učinki

V populaciji z namenom zdravljenja (ITT) nerandomizirane študije odvisnosti učinka in odmerka, DPM-CF-202, je bilo povprečje (standardni odklon, SD) odstotkovne spremembe vrednosti FEV₁ za odmerek 400 mg 8,75 (SD: 12,4) in -1,569 (SD: 9,0) za odmerek 40 mg (p < 0,0001).

Klinična učinkovitost in varnost

Opravili so tri dvojno slepe, randomizirane, kontrolirane, intervencijske študije 3. faze z vzporednima skupinama, ki so trajale 26 tednov (DPM-CF-301, DPM-CF-302 in DPM-CF-303), v katerih so v razmerju 3 : 2 randomizirali 324 (DPM-CF-301) oz. 318 (DPM-CF-302) preiskovancev, starih 6 let in več, v skupino, ki je prejela manitol 400 mg dvakrat na dan, in kontrolno skupino (inhalirani manitol 50 mg dvakrat na dan). V tretji študiji (DPM-CF-303) je 423 bolnikov naključno razdeljenih v razmerju 1:1 v skupino, ki je prejela 400 mg manitola v obliki aerosola dvakrat dnevno ali v kontrolno skupino. Pri sedemindvajsetih (7,1 %) od 378 bolnikov, ki so opravljali test tolerance na manitol (MTT) v študiji 301, 18 (5,3 %) od 341 bolnikov v študiji 302 in 25 od 486 (5,1 %) bolnikov v študiji 303 je bil ugotovljen pozitiven MTT; bolniki s pozitivnim testom so imeli ali 1) padec FEV₁ > 20 % od izhodiščne vrednosti na središčni točki študije (4. korak) ali 2) znižanje od izhodiščne vrednosti > 20 % ob koncu testa, ki ni več narasla na < 20 % v 15 minutah, ali 3) zmanjšanje FEV₁ > 50 % od izhodiščne vrednosti ob koncu testa (6. korak) ali 4) so imeli znižanje SpO₂ na < 89 % med postopkom. Pri 2,84 % (N = 34) preizkušancev iz vseh treh študij je bil ugotovljen nepopolen rezultat MTT, zato niso bili vključeni v naključni izbor.

V študiji DPM-CF-301 (varnostna populacija, n= 295) je bila napovedana povprečna (SD) izhodiščna odstotkovna raven FEV₁ 62,4 (SD:16,45) v skupini, ki je prejela manitol, in 61,4 (SD:16,13) v kontrolni skupini. Ti vrednosti sta bili v študiji DPM-CF-302 (n=305) 65,24 (SD:13,90) v skupini, ki je prejela manitol, in 64,35 (SD:15,29). V teh preskušanjih ni bilo dovoljeno sočasno dajanje hipertonične fiziološke raztopine. V študiji DPM-CF-303 (N = 432) je odstotkovna vrednost FEV₁, napovedana v izhodišču, znašala 63,17 (SD: 15,15) in 62,98 (SD: 13,65). V študiji DPM-CF-301 je bilo 64,4 % bolnikov odraslih, medtem ko je v študiji DPM-CF-302 ta delež znašal 49,5 %. V študiji DPM-CF-303 so sodelovali samo odrasli bolniki. Petinpetdeset odstotkov bolnikov je prejelo rhDNase v študiji DPM-CF-301, v študiji DPM-CF-302 je ta delež znašal 75 %, v študiji DPM-CF-301 pa 67,6 %. Odstotek bolnikov, ki so prejeli aerosol, je v študiji DPM-CF-301 znašal 55 %, v študiji DPM-CF-302 56 % in v študiji DPM-CF-303 52 %.

V preglednici 3 so prikazane primarna vnaprej določena končna točka (tj. sprememba FEV₁ (ml) iz izhodiščne ravni) in absolutna ter relativna sprememba FEV₁ glede na odstotkovno napovedano raven v modificirani populaciji z namenom zdravljenja (mITT) (n=269, 297 in 423 v študiji DPM-CF-301, DPM-CF-302 in DPM-CF-303) v primerjavi s kontrolno skupino v 26-tedenskem obdobju.

Preglednica 3 – Sprememba FEV₁ glede na izhodiščno raven v 26 tednih v populaciji mITT in odraslih preiskovancev

	Ocena velikosti učinka					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % CI)	Vrednost p	FEV ₁ (95 % CI)	Vredno st p	FEV ₁ (95 % CI)	Vrednost p
	Celotna populacija					
	N=269		N=297		N=423	
Absolutni ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020

Absolutna sprememba napovedane % ravni	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativna sprememba napovedane % ravni	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Odrasli					
	N=171		N=144		N=423	
Absolutni ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Absolutna sprememba napovedane % ravni	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativna sprememba napovedane % ravni	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Opomba: metode analiziranja v teh treh študijah so se med seboj nekoliko razlikovale. V DPM-CF-303 so bili manjkajoči podatki nadomeščeni z vnosom izhodiščne vrednosti (BOCF); pri študijah DPM-CF-301 IN DPM-CF-302 ni bilo nadomeščanja manjkajočih podatkov.

Učinek zdravljenja z Bronchitolom na FEV₁ je bil manj opazen v podskupini bolnikov, ki so prejeli sočasno rhDNase. Pri uporabnikih rhDNaze v študiji 301 je bila v 26 tednih relativna sprememba odstotkovne vrednosti FEV₁, napovedane v izhodišču, 2,83 (95-odstotni IZ: -0,62; 6,27). Pri neuporabnikih je bila relativna sprememba 4,30 (95-odstotni IZ: 0,53, 8,07). V študiji 302 je bila relativna sprememba (95-odstotni IZ) pri uporabnikih rhDNaze 3,21 (-0,61; 7,03), pri neuporabnikih pa 4,73 (-1,93; 11,40). V študiji 303 je relativna sprememba (95-odstotni interval zaupanja) za uporabnike rhDNaze znašala 1,30 (-0,91; 3,51), za neuporabnike pa 4,45 (- 0,52; 8,38).

Študija 303 z zdravilom Bronchitol ni pokazala boljšega terapevtskega učinka na FEV₁ pri ženskah, pri katerih je lahko, iz še ne popolnoma razumljivih razlogov, potek cistične fibroze hujši kot pri moških. Pri bolnicah je bila prilagojena povprečna sprememba FEV₁ 27 ml za zdravilo Bronchitol in 44 ml za kontrolno roko, kar kaže na potencialno slabše koristi pri pljučni funkciji z Bronchitolom v primerjavi s kontrolo, čeprav razlika ni bila statistično pomembna (p = 0,480).

V študiji 301 (populacija ITT) je bilo preiskovancev z vsaj enim v protokolu opredeljenim poslabšanjem pulmonalnega stanja (okrajšava PDPE) (opredeljeno kot prisotnost vsaj 4 simptomov in znakov ter uporaba intravenskih antibiotikov) 18,1 % v skupini, ki je prejela manitol, oz. 28 % v kontrolni skupini. V študiji 302 je imelo PDPE 15,2 % preiskovancev v skupini, ki je prejela manitol, oz. 19 % v kontrolni skupini. V študiji 303 je imelo PDPE 13,4 % preiskovancev v skupini, ki je prejela manitol in 13,6 % preiskovancev v kontrolni skupini.

Ocenjeni učinek zdravljenja (povprečna sprememba in 95% IZ glede na izhodišče po 26 tednih, populacija mITT) na FVC je bil 108,78 ml (95% IZ: 49,21; 168,35) v študiji 301, 71,4 ml (95% IZ: 10,57; 132,13) v študiji 302 in 40 ml (95 % IZ: -12, 92) v študiji 303.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bronchitol pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Pri otrocih (6–11 let) se je v 26 tednih relativna odstotkovna vrednost napovedanega FEV₁ v primerjavi s kontrolno skupino v študiji DPM-CF-301 izboljšala za 0,44 % (95-odstotni IZ: -5,90; 6,77, n=43, p=0,892), v študiji 302 pa za 6,1 % (95-odstotni IZ: -1,28; 13,54, n=59, p=0,104).

Pri mladostnikih (12–17 let) se je v 26 tednih odstotkovna vrednost napovedanega FEV₁ v primerjavi s kontrolno skupino v prvi študiji relativno izboljšala za 3,31 % (95-odstotni IZ: -2,29; 8,90, n=55, p=0,245), v drugi študiji pa za 0,42 % (95-odstotni IZ: -5,45; 6,29, n=94, p=0,888).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V študiji pri 18 zdravih moških odraslih prostovoljcih je bila absolutna biološka uporabnost manitola v obliki praška za inhalacijo v primerjavi z intravensko uporabljenim manitolom 0,59 % ± 0,15. Hitrost in obseg absorpcije manitola po inhaliranju sta bila zelo podobna kot pri peroralnem dajanju. Vrednost T_{max} po inhaliranju je bila 1,5 ± 0,5 ure.

V študiji pri 9 bolnikih s cistično fibrozo (6 odraslih, 3 mladostniki) so uporabili 400 mg inhaliranega manitola v enem odmerku (1. dan), nato 7 dni dvakrat na dan (2.–7. dan). Farmakokinetični parametri so bili podobni pri odraslih in mladostnikih, razen povprečne končne razpolovne dobe, ki je bila pri mladostnikih daljša (1. dan = 7,29 ur, 7. dan = 6,52 ur) kot pri odraslih (1. dan = 6,10 ur, 7. dan = 5,42 ur). Primerjava vrednosti AUC med 1. in 7. dnem je v splošnem kazala časovno neodvisnost farmakokinetike, kar kaže na linearnost pri odmerkih, uporabljenih v tej študiji.

Biotransformacija

Majhen odstotek sistemsko absorbiranega manitola se v jetrih presnovi v glikogen in ogljikov dioksid. Študije pri podganah, miših in ljudeh kažejo, da manitol nima toksičnih presnovkov. Presnovne poti inhaliranega manitola v študijah farmakokinetike niso proučili.

Porazdelitev

V študijah nalaganja v pljučih so dokazali 24,7-odstotno nalaganje inhaliranega manitola, kar potrjuje njegovo porazdelitev v ciljnim organu. Neklinične toksikološke študije kažejo, da se manitol, ki je inhaliran v pljuča, absorbira v krvni obtok. Največjo koncentracijo v serumu doseže po 1 uri. Ni bilo dokazov, da se manitol v telesu kopiči, zato v študijah farmakokinetike porazdelitve manitola niso proučili.

Izločanje

Kumulativna količina manitola, ki se prefiltrira v urin v 24 urah zbiranja, je bila za inhalirani manitol (55 %) podobna kot za peroralni (54 %). Intravensko uporabljeni manitol se izloči večinoma nespremenjen z glomerulno filtracijo in 87 % odmerka se izloči v urin v 24 urah. Pri odraslih je bila povprečna končna razpolovna doba iz seruma približno 4 do 5 ur, iz urina pa 3,66 ure.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bronchitol pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let, še nista bili dokazani.

Omejena količina podatkov v populaciji mladostnikov, starih od 12 do 17 let, nakazuje na to, da so farmakokinetični parametri inhaliranega manitola podobni kot v odrasli populaciji. Za otroke, mlajše od 12 let, ni razpoložljivih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah moškega spola so po 13 tednih dajanja inhaliranega manitola v odmerkih, ki so bili več kot 9,3-krat večji od največjega odmerka, ugotovili zvišano število krožečih limfocitov in plazmacitozo čeljustne bezgavke. Povišano število limfocitov, ki je bilo v okviru zgodovinskih kontrolnih vrednosti, ni napredovalo in je v bistvu do konca študije in po ukinitvi dajanja izzvenelo. Tega učinka, ki se ni pokazal kot klinični znak, niso opazili pri nobeni drugi živalski vrsti.

Pri psih so opazili večjo pojavnost kašlja med odmerjanjem majhnih in velikih odmerkov inhaliranega manitola in nemudoma po odmerjanju. Pri 13-kratniku največjega terapevtskega odmerka niso opazili z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov.

V standardnem naboru genotoksičnih testov manitol ni izkazal mutagene ali genotoksične aktivnosti.

V testu izoliranega govejega očesa ali pri vnosu v oči kunca se manitol ni pokazal kot dražljiva snov.

Po dajanju manitola v prehrano ($\leq 5\%$) mišim in podganam, ki je trajalo 2 leti, niso opazili dokazov o karcinogenosti. Študije karcinogenosti inhaliranega manitola niso bile opravljene.

Študije učinka inhaliranega manitola na sposobnost razmnoževanja in razvoj niso bile opravljene. Vendar v študijah manitola, dajanega na druge načine, niso ugotovili učinkov na preživetje ploda pri miših, podganah in hrčkih oz. razvoj zarodka in plodu pri podganah in kuncih.

Študije učinka inhaliranega manitola na razmnoževanje živali niso bile opravljene. Vendar v študijah peroralno dajanega manitola niso ugotovili znakov teratogenih učinkov pri miših in podganah pri odmerkih do 1,6 g/kg oz. pri hrčkih pri odmerkih do 1,2 g/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Inhalator in njegov pokrovček zavržite 1 teden po prvi uporabi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Hranite v originalnem pretisnem omotu, da preprečite vdor vlage. Kapsule vzemite iz pretisnega omota šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasti pretisni omoti. Škatle po 10 kapsul za začetni odmerek ali po 280 kapsul za terapevtsko rabo.

Škatla za začetni odmerek vsebuje 1 pretisni omot (10 kapsul) in en inhalator.

Škatla za 2-tedensko zdravljenje vsebuje 28 pretisnih omotov (vsak po 10 kapsul) in dva inhalatorja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/760/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13 April 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 11 Januar 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE VARNE IN UČINKOVITE UPORABE ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pogoji in zahteve za predložitev z zadnjimi podatki dopoljenih rednih poročil o varnosti zdravila so določeni na seznamu referenčnih datumov Unije (seznam EURD), člen 107c(7) Direktive 2001/83/ES in spremembah, objavljenih na evropskem spletnem portalu za zdravila.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali oz. predpisovali zdravilo Bronchitol, prejeli paket izobraževalnih gradiv.

Paket izobraževalnih gradiv mora vsebovati naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo,
- izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora biti v obliki vodnika, ki vsebuje naslednje ključne informacije:

- Tveganje za bronhospazem med zdravljenjem
 - treba je oceniti začetni odmerek zdravila Bronchitol, da se z merjenjem stopnje bronhokonstrikcije, ki se pojavi po zaporednem dajanju manitola odkrijejo bolniki z bronhialno hiperodzivnostjo na inhalirani manitol.
 - kako varno oceniti začetni odmerek zdravila Bronchitol in kako dolgo spremljati bolnika.
 - kako interpretirati izide ocene začetnega odmerka zdravila Bronchitol kot uspešno opravil, neuspešno opravil ali nepopolno opravil.
 - Terapevtske odmerke zdravila Bronchitol se lahko predpiše le, če je bolnik uspešno opravil oceno začetnega odmerka.
 - potreba po predhodni terapiji z bronhodilatatorjem 5–15 minut pred oceno začetnega odmerka zdravila Bronchitol in pred vsakim terapevtskim odmerjanjem zdravila Bronchitol.
 - treba je preveriti, ali bolnik zna pravilno uporabljati bronhodilatator.
 - bolnika je treba pregledati po približno šestih tednih, da se ocenijo znaki in simptomi bronhospazma.
 - tveganje za bronhospazem med dolgotrajnim zdravljenjem, čeprav je bolnik uspešno opravil prvotno oceno začetnega odmerka zdravila Bronchitol, in potreba po ponovitvi ocene v primeru negotovosti.
- Tveganje za hemoptizo med zdravljenjem
 - da zdravilo Bronchitol ni proučeno pri bolnikih z anamnezo pomembnih epizod hemoptize (>60 ml) v zadnjih treh mesecih.
 - potreba po spremljanju in primeri, ko je treba zdravljenje prekiniti.
- Morebitno tveganje posledic med zdravljenjem, povezanih s kašljem
 - potreba po tem, da se bolnik nauči čim bolj zmanjšati kašelj med odmerjanjem in da uporablja pravilno tehniko inhaliranja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PAKIRANJE ZA ZAČETNI ODMEREK****1. IME ZDRAVILA**

Bronchitol 40 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
manitol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg manitola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za inhaliranje, trda kapsula.

10 trdih kapsul in 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Začetni odmerek morate uporabiti pod nadzorom zdravnika in ob spremljanju pljučne funkcije.

Uporaba po navodilu zdravnika.

Glejte navodilo za uporabo inhalatorja v navodilu za uporabo.

Kapsule vsebujejo prašek za peroralno inhalacijo s priloženim inhalatorjem.

Kapsule vzemite iz pretisnega omota šele tik pred uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Samo za inhaliranje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Kapsul ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Hranite v originalnem pretisnem omotu, tako da preprečite vdor vlage.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/760/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Bronchitol 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – PAKIRANJE ZA DVOTEDENSKO ZDRAVLJENJE

1. IME ZDRAVILA

Bronchitol 40 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule
manitol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg manitola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za inhaliranje, trda kapsula.
Pakiranje za dvotedensko zdravljenje z 280 trdimi kapsulami in 2 inhalatorjema.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Uporaba po navodilu zdravnika.

Glejte navodilo za uporabo inhalatorja v navodilu za uporabo.

Kapsule vsebujejo prašek za peroralno inhalacijo s priloženim inhalatorjem.

Kapsule vzemite iz pretisnega omota šele tik pred uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Samo za inhaliranje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Kapsul ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Hranite v originalnem pretisnem omotu, tako da preprečite vdor vlage.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/760/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Bronchitol 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Bronchitol 40 mg, prašek za inhaliranje, trde kapsule
manitol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmaxis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bronchitol 40 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule manitol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Bronchitol in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bronchitol
3. Kako uporabljati zdravilo Bronchitol
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bronchitol
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bronchitol in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Bronchitol

Bronchitol vsebuje učinkovino, ki se imenuje manitol in je mukolitik.

Za kaj se zdravilo Bronchitol uporablja

Zdravilo Bronchitol se uporablja pri odraslih, starih 18 let in več. Poleg zdravila Bronchitol boste še naprej kot običajno uporabljali druga zdravila, ki jih jemljete za cistično fibrozo.

Kako zdravilo Bronchitol deluje

Zdravilo Bronchitol se vdihne v pljuča, da pomaga pri cistični fibrozi, dedni bolezni, ki prizadene žleze v pljučih, črevesju in trebušni slinavki tako, da izločajo tekočine, kot so sluz in prebavni sokovi.

Zdravilo Bronchitol pomaga tako, da se poveča količina vode na površini dihalnih poti in v sluzi. To olajša odstranjevanje sluzi iz pljuč. Ravno tako izboljša stanje pljuč in dihanje. Posledično boste lahko imeli „produktivni kašelj,“ ki pripomore k odstranjevanju sluzi iz pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bronchitol

Ne uporabljajte zdravila Bronchitol,

- Če ste alergični na manitol.
- Če ste občutljivi za manitol. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bronchitol mora zdravnik preveriti, ali so morda vaša dihalna preobčutljiva za manitol. Če so vaša dihalna preobčutljiva za manitol, se lahko zožijo, kar vam oteži dihanje.

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se pred začetkom uporabe tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega zdravila se o tem posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate astmo,
- če ste kdaj izkašljali kri ali opazili kri v sputumu,
- če imate hudo cistično fibrozo, zlasti če je pljučna funkcija, izmerjena s forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi izdiha (FEV₁), ponavadi pod 30 %.

Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Inhalacija zdravil lahko povzroči tesnobo v prsnem košu ali piskajoče dihanje, kar se lahko zgodi nemudoma po jemanju tega zdravila. Zdravnik vam bo pomagal vzeti prvi odmerek zdravila Bronchitol in preveril pljučno funkcijo pred, med in po odmerku. Zdravnik vam bo morda naročil, da pred jemanjem zdravila Bronchitol uporabite druga zdravila, kot je bronhodilatator.

Inhalacija zdravil, tudi zdravila Bronchitol, lahko povzroči tudi kašelj. Če kašelj ne izzveni ali vas skrbi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Bronchitol ne smejo uporabljati, ker je v tej populaciji premalo informacij o zdravilu.

Druga zdravila in zdravilo Bronchitol

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Med uporabo zdravila Bronchitol lahko še naprej uporabljate svoja zdravila za cistično fibrozo, tudi antibiotike za inhaliranje, kot sta tobramicin in natrijev kolistimetat. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Bronchitol posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Med nosečnostjo se je uporabi tega zdravila bolje izogibati.
- Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Bronchitol verjetno ne bo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Bronchitol

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

. Vedno vzemite svoj bronhodilatator pred uporabo zdravila Bronchitol.

Koliko zdravila uporabiti

Odrasli, stari 18 let in več

Začetni odmerek

Preden vam bo zdravnik predpisal zdravilo Bronchitol, boste po njegovih navodilih vzeli prvi odmerek zdravila Bronchitol, zdravnik pa bo v vsaki fazi preveril pljučno funkcijo, da se prepriča, da niste občutljivi za manitol. Prvi odmerek se vzame v 4 fazah:

1. faza – 1 kapsula (40 mg)
2. faza – 2 kapsuli (80 mg)
3. faza – 3 kapsule (120 mg)

4. faza – 4 kapsule (160 mg)

Na koncu začetnega odmerka boste prejeli 10 kapsul (400 mg), kolikor znaša običajni odmerek.

Odmerek za zdravljenje (pakiranje za dvotedensko zdravljenje)

- Zdravilo Bronchitol morate uporabljati vsak dan.
- Običajni odmerek je inhalacija 10 kapsul (400 mg) zjutraj in 10 kapsul zvečer.
- Večerni odmerek vzemite vsake 2 do 3 ure pred spanjem.
- Da bo zdravljenje čim bolj učinkovito, inhalirajte kapsulo za kapsulo s čim krajšim časovnim presledkom med kapsulami.

Kdaj uporabiti to zdravilo

Zdravilo Bronchitol uporabljajte kot del svojega običajnega dnevnega zdravljenja. Priporočeni vrstni red je naslednji, razen če vam zdravnik naroči drugače:

1. uporabite bronhodilatator,
2. počakajte 5 do 15 minut,
3. vzemite zdravilo Bronchitol pred fizioterapijo, če je ta del vašega običajnega dnevnega zdravljenja,
4. dornaza alfa (Pulmozyme), če je del vašega običajnega dnevnega zdravljenja,
5. antibiotiki za inhaliranje, če so del vašega običajnega dnevnega zdravljenja.

Kako uporabljati zdravilo

- Zdravilo Bronchitol se vdihne (inhalira) kot prašek iz kapsule, z inhalatorjem, priloženim v pakiranju. Namenjeno je samo uporabi z inhalatorjem in ga ni dovoljeno dati oziroma vzeti na noben drug način.
- Prašek v kapsulah je le za inhalacijo z inhalatorjem, priloženim v pakiranju zdravila.
- Inhalator zamenjajte vsak teden.
- Deset kapsul vstavite v inhalator eno po eno.
- Vsebinsko kapsul vdihnite z inhalatorjem z enim ali dvema vdihoma.

Podrobno navodilo za uporabo inhalatorja je na kocu tega navodila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Bronchitol, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli preveč zdravila, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Morda boste:

- dobili občutek, da ne morete dihati,
- začeli piskajoče dihati,
- precej kašljali.

Zdravnik vam bo morda za lažje dihanje dal kisik in zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Bronchitol

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, ko se spomnite in nadaljujte z običajnim režimom odmerjanja. Če pa je skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljeni odmerek preskočite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Bronchitol

Če ste prenehali jemati zdravilo Bronchitol, se lahko vaše stanje poslabša. Čeprav se počutite bolje, ne prenehajte z jemanjem zdravila Bronchitol, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo jemati to zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite naslednje resne neželene učinke, prenehajte jemati zdravilo Bronchitol in nemudoma poiščite zdravniško pomoč:

- Oteženo dihanje, ki je lahko posledica zoženja dihalnih poti, poslabšanje simptomov astme ali piskajoče dihanje. To je pogosto in se lahko pojavi pri do 1 bolniku od 10.
- Če izkašljate kri ali opazite kri v sputumu. To je pogosto.

Če opazite naslednje neželene učinke, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- Hud kašelj. To je pogosto.
- Poslabšanje simptomov. To je pogosto.

Drugi neželeni učinki so:

Pogosti (se lahko pojavijo pri do 1 bolniku od 10)

- kašelj,
- nelagodni občutki v prsnem košu,
- glavobol,
- bolečine v grlu in žrelu ter nelagodni občutki pri požiranju,
- bruhanje, bruhanje po kašljanju.

Občasni (se lahko pojavijo pri do 1 bolniku od 100)

- pekoč ali boleč občutek na jeziku,
- sladkorna bolezen v povezavi s cistično fibrozo,
- bolečine v prsnem košu in trebuhu,
- sprememba glasu,
- mrzel pot,
- kongestija,
- dehidracija,
- zmanjšan apetit,
- driska,
- bolečine v ušesu,
- utrujenost,
- omotica,
- občutek slabosti (navzea),
- slabo počutje,
- gripa in zvišana telesna temperatura,
- vetrovi,
- zgaga,
- bolečina zaradi kile,
- hiperventilacija,
- srbenje, izpuščaji, akne,
- otrdelost sklepov in bolečine v sklepih,
- morbidne misli,
- razjede v ustih,
- okužba dihal,
- izcedek iz nosu,
- okužba sputuma,
- draženje grla,
- moteno spanje,
- kandidna okužba v ustih (sor),
- nenamerno uhajanje urina.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bronchitol

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsulo uporabite nemudoma, po tem ko jo vzamete iz pretisnega omota.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bronchitol:

Zdravilna učinkovina je manitol. Vsaka kapsula vsebuje 40 miligramov manitola. Povprečni inhalirani odmerek na kapsulo je 32,2 miligramov manitola.

Izgled zdravila Bronchitol in vsebina pakiranja:

Zdravilo Bronchitol je prašek za inhaliranje v trdih kapsulah. Bronchitol 40 mg prašek za inhaliranje, trde kapsule vsebujejo bel ali skoraj bel prašek, napolnjen v prozorne, brezbarvne, trde kapsule, na katerih je natisnjen napis „PXS 40 mg“. Prašek se inhalira v pljuča z inhalatorjem, priloženim v pakiranju.

Eno pakiranje zdravila Bronchitol za začetni odmerek vsebuje 1 pretisni omot z 10 kapsulami in en inhalator. Pakiranje za začetni odmerek se uporablja med oceno začetnega odmerka pri vašem zdravniku.

Eno pakiranje zdravila Bronchitol za dvotedensko zdravljenje vsebuje 28 pretisnih omotov po 10 kapsul (skupno 280 kapsul) in 2 inhalatorja. Pakiranje za dvotedensko zdravljenje je namenjeno zdravljenju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika
dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30.210.617.97.63

Österreich

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

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: +34 93 494 8000

Polska

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

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

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

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
Chiesi Farmaceutici S.p.A
Tel: +39 0521 2791

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: + 46 8 753 35 20

Κύπρος
Chiesi Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30.210.617.97.63

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

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

United Kingdom
Chiesi Limited
Tel: + 44 (0)161 488 5555

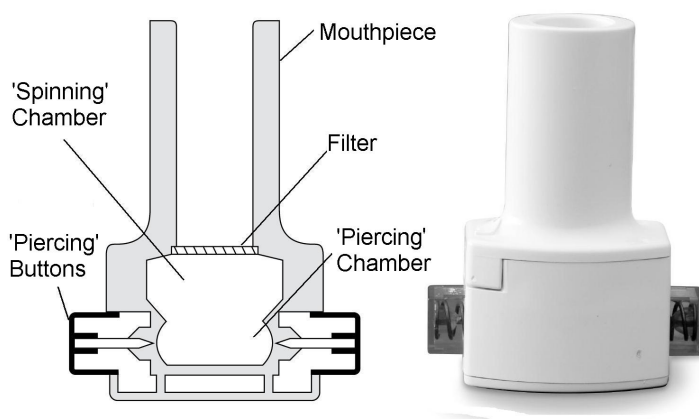
Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Kako uporabljati inhalator

Spodaj je shema izgleda inhalatorja. Kapsule Bronchitol se lahko uporabljajo samo z inhalatorjem, priloženem pakiranju zdravila.



Inhalator

Spinning chamber	Predel za vrtenje
Piercing Buttons	Gumba za prediranje
Mouthpiece	Ustnik
Filter	Filter
Piercing Chamber	Predel za prediranje

Uporaba inhalatorja je razložena po korakih v nadaljevanju. Več nasvetov za vzdrževanje inhalatorja je na koncu navodil.

1. Snemite pokrovček

- Z obema rokama držite inhalator pokonci in snemite pokrovček.



2. Odprite inhalator

- Z eno roko trdno primite dno inhalatorja.
- Inhalator primite za spodnji rob, pri čemer pazite, da ne pritisnete gumbov za prediranje.
- Nato ga odprite tako, da zavrtite ustnik v smeri puščice na inhalatorju.



3. Vstavite kapsulo

- Najprej se prepričajte, da imate suhe roke.
- Nato iz pretisnega omota vzemite kapsulo (kapsulo vzemite tik pred uporabo).
- Kapsulo vstavite v prostor, posebej oblikovan za kapsule, na dnu inhalatorja.



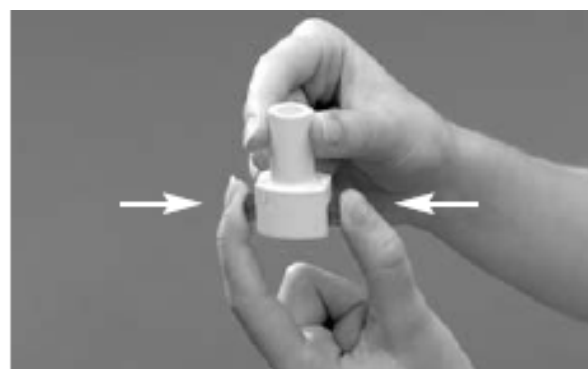
4. Zaprite inhalator

- Inhalator držite v pokončnem položaju.
- Nato zavrtite ustnik v zaprti položaj. Ko se zapre, boste zaslišali, kako se zaskoči.



5. Predrite kapsulo

- To omogoči izhajanje praška iz kapsule med vdihom. V tem navodilu se za predrtje kapsule uporablja pojem „prediranje“.
- Inhalator držite pokonci in sočasno pritisnite oba gumba za prediranje na straneh inhalatorja do konca, nato pa ju izpustite. To napravite enkrat. Če kapsulo predrete večkrat, se lahko prepolovi ali razpade.



6. Pripravite se za inhaliranje

- Inhalator nagnite tako, da je ustnik obrnjen nekoliko navzdol.
- Pri tem kapsula pade naprej v predel za vrtenje.
- Inhalator obdržite v nagnjenem položaju in popolnoma izdihnite (stran od inhalatorja).



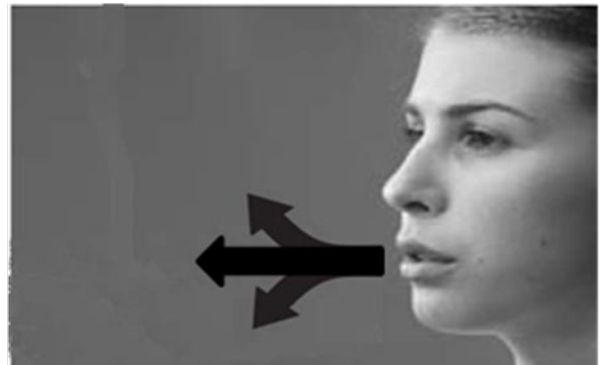
7. Inhalirajte

- Glavo nagnite nekoliko vznak.
- Inhalator obdržite v nagnjenem položaju in ga vstavite v usta, nato pa z ustnicami tesno objemite ustnik.
- Z enakomernim globokim vdihom napolnite pljuča, nato pa držite dih 5 sekund. Med vdihom boste slišali ropotanje kapsule, ki se vrti v inhalatorju. Če ropotanja niste slišali, se je kapsula morda zataknila.
- V tem primeru primite inhalator z ustnikom navzdol in po spodnji strani močno potrkajte. Ne poskušajte sprostiti kapsule s ponovnim pritiskanjem gumbov za prediranje. Ponovite inhaliranje, da prejmete odmerek.



8. Izdih

- Inhalator odmaknite od ust.
- Izdihnite in spet normalno dihanje.



9. Preverite kapsulo

- Preverite, ali je kapsula prazna – kapsula se mora vrteti v inhalatorju, da se izprazni. Če se kapsula ni izpraznila, morate ponoviti postopek od 6. do 8. točke.



10. Odstranite uporabljeno kapsulo

- Inhalator obrnite na glavo, potrkajte po spodnji strani in zavržite prazno kapsulo.

11. Ponovite postopek od 3. do 10. točke za vsako kapsulo

- Postopek ponovite za vsako kapsulo od desetih.
- Da bo zdravljenje čim bolj učinkovito, inhalirajte kapsulo za kapsulo.

Dodatne informacije o vzdrževanju inhalatorja

- Inhalator mora biti suh. Pred uporabo si vedno osušite roke.
- V inhalator ne dihanje ali kašljajte.
- Inhalatorja ne razstavljajte.
- Kapsule na vstavljajte v ustnik inhalatorja.
- Uporabljene kapsule ne puščajte v inhalatorju.
- Inhalator zamenjajte vsak teden.
- Če se inhalator pokvari, uporabite drugi inhalator in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Čiščenje inhalatorja – Običajno bo inhalator zagotovil pravilni odmerek zdravila 7 dni brez potrebe po čiščenju. Če pa inhalator potrebuje čiščenje, je postopek naslednji:

1. Prepričajte se, da je inhalator prazen.
2. Inhalator operite v topli vodi z odprtim ustnikom.
3. Stresajte ga, da odstranite velike kapljice iz inhalatorja.
4. Posušite ga na zraku – položite ga na bok z odprtim ustnikom.
5. Inhalator morate popolnoma posušiti, kar lahko traja 24 ur. Med sušenjem uporabite drugi inhalator.