

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber kõvakapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg mannitooli.

Keskmine inhaleeritav annus ühe kapsli kohta on 32,2 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis.

Läbipaistvad värvitud kõvakapslid, millel on tähis „PXS 40 mg“ ja mis sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bronchitol on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel lisaks parimale standardravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannuse toime hindamine

Enne Bronchitoliga ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel hinnata algannuse manustamise ajal bronhide ülireageerivust inhaleeritava mannitooli suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Bronchitoli algannus tuleb patsiendile manustada kogenud arsti või tervishoiutöötaja järelevalve ja jälgimise all, kes on saanud asjakohase väljaõppe ning kellel on võimalus teha spiromeetrilist uuringut, jälgida vere hapnikuga küllastatust (SpO_2) ja ravida ägedat bronhospasmi (vt lõigud 4.4 ja 4.8), sealhulgas kasutada elustamisvahendeid.

Pärast lähtetaseme FEV_1 ja SpO_2 (vere hapnikuga küllastatuse) mõõtmist ja 5–15 minutit enne algannuse manustamist tuleb patsiendile ettevalmistavalt manustada bronhodilataatorit. Kõik FEV_1 ja SpO_2 mõõtmised tuleb teha 60 sekundi vältel pärast annuse inhaleerimist.

Algannuse toime määramise ajal on oluline õpetada patsienti kasutama õiget inhaleerimistehnikat.

Algannuse toime hindamine peab toimuma järgmiste etappide kaupa:

1. etapp: enne algannuse manustamist mõõdetakse patsiendi FEV_1 ja SpO_2 lähtetase.
2. etapp: patsient inhaleerib 40 mg (üks 40 mg kapsel) ja seejärel jälgitakse tema SpO_2 -väärtust.
3. etapp: patsient inhaleerib 80 mg (kaks 40 mg kapslit) ja seejärel jälgitakse tema SpO_2 -väärtust.
4. etapp: patsient inhaleerib 120 mg (kolm 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV_1 - ja jälgitakse SpO_2 -väärtust.
5. etapp: patsient inhaleerib 160 mg (neli 40 mg kapslit) ning seejärel mõõdetakse tema FEV_1 - ja jälgitakse SpO_2 -väärtust.
6. etapp: 15 minutit pärast algannuse manustamist mõõdetakse patsiendi FEV_1 -väärtust.

Astmaga patsientidel võib pärast algannuse toime hindamist tekkida mööduv kerge bronhospasm, mille tõttu tuleb kõiki patsiente jälgida nii kaua, kuni nende FEV₁-väärtus on naasnud lähtetaseme väärtuseni.

Terapeutiline annustamisskeem

Enne algannuse toime hindamist ei tohi terapeutilist annustamisskeemi määrata. Enne ravi alustamist Bronchitoliga peab patsient algannuse hindamise edukalt läbima.

5-15 minutit enne iga Bronchitoli annust tuleb manustada bronhilaiendajat.

Bronchitoli soovitatav annus on 400 mg kaks korda ööpäevas. Selleks tuleb 2 korda ööpäevas inhalaatori abil inhaleerida 10 kapsli sisu.

Annused tuleb manustada hommikul ja õhtul, õhtune annus 2–3 tundi enne magamaminekut.

Patsientidel, kes kasutavad mitut inhaleeritavat ravimit, on soovitatav ravimite manustamise järjekord selline:

1. bronhodilataator
2. Bronchitol
3. füsioteraapia / kehaline koormus
4. alfadornaas (kui kasutatakse)
5. inhaleeritavad antibiootikumid

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Andmed annuste kohandamise vajaduse või tarbetuse kohta selles patsiendipopulatsioonis on ebapiisavad.

Neeru- või maksakahjustus

Bronchitoli ei ole neeru- ja maksatalitluse häiretega patsientidel ametlikult uuritud. Uuringute DPM-CF-301 ja 302 andmetel ei ole nendes patsiendipopulatsioonides vaja ravimi annust kohandada.

Lapsed

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses 6–18 eluaastat ei ole veel tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, ent annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Bronchitoli manustatakse inhalatsiooni teel pakendis oleva inhalaatori abil. Ühelgi muul viisil ega ühegi muu inhalaatori abil ei tohi seda manustada. Kapsleid ei tohi neelata.

Iga kapsel asetatakse inhalaatorisse eraldi. Kapsli sisu inhaleeritakse inhalaatori kaudu ühe või kahe sissehingamisega. Pärast inhalatsiooni tuleb tühi kapsel enne uue kapsli paigaldamist inhalatsiooniseadmesse ära visata nii, et kahe kapsli inhaleerimise vaheline aeg oleks võimalikult lühike.

Inhalaator tuleb pärast ühenädalast kasutamist välja vahetada. Kui inhalaatorit on vaja puhastada, siis tuleb veenduda, et see on tühi. Seejärel tuleb seda pesta sooja veega ja lasta enne uuesti kasutamist õhu käes korralikult kuivada.

Inhalaatori üksikasjalik kasutusjuhend on pakendi infolehe lõpus. Patsientidel tuleb paluda see juhend tähelepanelikult läbi lugeda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Bronhide ülireageerivus inhaleeritava mannitooli suhtes (vt lõik 4.4)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülireageerivus mannitooli suhtes

Enne Bronchitoli terapeutilise annustamisskeemi määramist tuleb kõigil patsientidel hinnata algannuse manustamise ajal bronhide ülireageerivust inhaleeritava mannitooli suhtes. Kui patsient ei suuda spiromeetrist uuringut teha või läbida algannuse toime hindamist, siis ei tohi talle Bronchitoli välja kirjutada. Ülireageerivatele patsientidele ei tohi Bronchitoli terapeutilist annustamisskeemi määrata (vt lõik 4.3). Bronhide ülireageerivuse jälgimisel kehtivad tavapärased üldised ettevaatusabinõud (vt lõik 4.2).

Patsiendil on inhaleeritava mannitooli suhtes ülireageerivus ja talle ei tohi terapeutilist annustamisskeemi määrata, kui algannuse toime hindamise ajal esineb tal ükskõik milline järgmisest seisunditest:

- SpO_2 vähenemine $\geq 10\%$ võrreldes lähtetasemega mis tahes hindamispunktis;
- FEV_1 vähenemine $\geq 20\%$ võrreldes lähtetasemega 240 mg kumulatiivse annuse juures;
- FEV_1 vähenemine $20\% < 50\%$ (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus ja kui see ei naase 15 minuti vältel $< 20\%$ -ni;
- FEV_1 vähenemine $\geq 50\%$ (võrreldes lähtetasemega) hindamise lõpus.

Kui kahtlustatakse ülireageerivusreaktsiooni, siis tuleb Bronchitoli kasutamine katkestada.

Kõiki patsiente tuleb jälgida kuni nende FEV_1 on pöördunud tagasi lähtetasemele.

Bronhospasm

Bronhospasm võib tekkida mis tahes inhaleeritava ravimi kasutamisel ja seda on kliinilistes uuringutes Bronchitoli korral täheldatud, ka patsientidel, kellel ei täheldatud ülireageerivust inhaleeritava mannitooli algannuse suhtes (vt lõik 4.8). Bronhospasmi korral tuleb manustada bronhodilataatorit või kasutada muud meditsiiniliselt näidustatud ravi.

Ravist tingitud bronhospasmi korral peab arst põhjalikult hindama, kas Bronchitoli eeldatav kasulikkus patsiendile on suurem kui kaasnevad riskid.

Kõiki patsiente tuleb pärast ligikaudu 6-nädalast ravi Bronchitoliga põhjalikult hinnata toimeainest tingitud bronhospasmi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtluse korral tuleb korrata lõigus 4.2 kirjeldatud algannuse toime hindamist.

Astma

Bronchitoli ohutust ja efektiivsust astmaga patsientidel ei ole ametlikult uuritud. Astmaga patsiente tuleb pärast Bronchitoli algannuse manustamist astma nähtude ja sümptomite süvenemise suhtes hoolikalt jälgida.

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid ravimi terapeutilise kasutamise ajal arstile, kui astma nähud või sümptomid süvenevad. Ravist tingitud bronhospasmi korral peab arst põhjalikult hindama, kas Bronchitoli eeldatav kasulikkus patsiendile on suurem kui kaasnevad riskid. Bronhospasmi korral tuleb manustada bronhodilataatorit või kasutada muud meditsiiniliselt näidustatud ravi.

Hemoptüüs

Kliinilistes uuringutes on Bronchitoli kasutamisel sageli esinenud hemoptüüsi. Bronchitoli kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis raske hemoptüüsi (> 60 ml) episoodid viimase kolme kuu vältel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja massiivse hemoptüüsi tekkimisel ravi Bronchitoliga katkestada. Hemoptüüs on massiivne või raske järgmistel tingimustel:

- äge verejooks ≥ 240 ml 24 tunni vältel;

- korduv verejooks ≥ 100 ml ööpäevas mitu päeva.

Bronchitoli-ravi taaslustamise või katkestamise otsus pärast kergemaid hemoptüüsiepisooide peab põhinema kliinilise otstarbekuse hinnangul.

Köha

Kliinilistes uuringutes on Bronchitoli kasutamisel sageli esinenud köha (vt lõik 4.8).

Patsientidele tuleb õpetada Bronchitoliga ravi ajal kasutama õiget inhaleerimistehnikat ning paluda neil teatada arstile, kui neil on püsiv köha.

Kopsutalitluse halvenemine

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel, kelle FEV₁ on alla 30% ennustatavast väärtusest (vt lõik 5.1). Sellistel patsientidel ei ole Bronchitoli kasutamine soovitatav.

Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektasiad

Mittetsüstilisest fibroosist tingitud bronhiektasiatega patsientidel ei ole Bronchitoli efektiivsus ja ohutus tõestatud. Selle tõttu ei ole ravi Bronchitoliga sellistel patsientidel soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Bronchitoli on kliinilistes uuringutes siiski kasutatud koos tavapäraste tsüstilise fibroosi ravimitega, nagu mukolüütilised ained, antibiootikumid (sealhulgas tobramütsiin ja naatriumkolistimetaat), bronhodilataatorid, pankreaseensüümid, vitamiinid, inhaleeritavad ja süsteemsed kortikosteroidid ning valuvaigistid.

Hüpertoonilise soolalahuse ja Bronchitoli samaaegse kasutamise kohta puuduvad andmed, kuna see ei kuulunud 3. faasi uuringute hulka.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mannitooli kasutamise kohta rasedatel on piiratud andmed. Loomuuringud ei näita otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3). Et võimaliku ülireageerivusreaktsiooni toime rasedale ja/või lootele ei ole teada, siis tuleb Bronchitoli määramisel rasedatele olla ettevaatlik. Ettevaatusabinõuna on soovitatav Bronchitoli kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas mannitool eritub rinnapiima. Mannitooli eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Võimalikku riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Imetamise või Bronchitoli kasutamise katkestamise otsustamisel tuleb arvestada imetamise kasulikkust lapsele ja Bronchitoli kasulikkust emale.

Fertiilsus

Andmed mannitooli toime kohta fertiilsusele puuduvad. Reproduktiivsusuuringuid katseloomadel ei ole inhaleeritava mannitooliga tehtud. Mannitooli suukaudse manustamise uuringutes ei ole siiski täheldatud toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bronchitolil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bronchitoli ohutusprofiili on hinnatud kliinilistes uuringutes üle 1200 patsiendiga (vt tabel 1).

Algannuse toime hindamine

Kõige sagedam kõrvaltoime, mida on täheldatud Bronchitoli algannuse toime hindamise ajal, on köha (2,9% patsientidest) (vt lõik 4.4).

Kõige olulisem kõrvaltoime, mis on seotud Bronchitoli kasutamisega algannuse toime hindamiseks, on bronhospasm (vt lõik 4.4).

Terapeutiline annustamisskeem

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Bronchitoli kasutamise ajal on köha (vt lõik 4.4). Köha esines Bronchitoli saavas rühmas 8,3% patsientidest ja kontrollrühmas 4,0% patsientidest. Sageli esines ka sellist köha, mille tõttu tuli ravi katkestada; seda esines Bronchitoli rühmas 4,0% patsientidest.

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamisega seotud kõrvaltoime on hemoptüüs. Patsientide osakaal, kellel uuringutes 301, 302 ja 303 esines hemoptüüs, oli Bronchitoli rühmades vastavalt 7,3%, 3,3% ja 3,4% ning kontrollrühmades 3,4%, 0% ja 5,6%. Patsientide osakaal, kes kogesid hemoptüüsi (sealhulgas tsüstilise fibroosi ägenemise korral tuvastatud hemoptüüs), oli mannitooli rühmades 7,0% ja kontrollrühmades 7,7% (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Bronchitoli ohutusprofiil põhineb 3. faasi kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmetel (sh lähteannuse hindamisest saadud andmetel).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$); väga harv ($\geq 1/100\,000 \dots < 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

1. tabel: Kõrvaltoimete sagedus Bronchitoliga 3. faasi uuringutes (lähteannuse hindamine ja/või ravifaas)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Bakteriaalse haiguse kandlus, bronhiit, bronhopneumoonia, kopsuinfektsioon, kandidastomatiit, farüingiit, stafülokokkinfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Isutus, tsüstilise fibroosiga seotud diabeet, dehüdratsioon ¹
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Uinumisraskused, morbiidsed mõtted
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha, hemoptüüs, kurguvalu, vilistav hingamine
	Aeg-ajalt	Produktiivne köha, kurguärritus, astma, bronhospasm, forsseeritud ekspiratoorse mahu vähenemine, ninavoolus, düspnoe, düsfoonia, hüperventilatsioon, hingamisteede obstruktiivne häire, hingamisteede ummistumine, röga värvuse muutus, hüpoksia
Seedetrakti häired	Sage	Kõhimisjärgne oksendamine, oksendamine
	Aeg-ajalt	Iiveldus, kõhulahtisus, röhitsemine, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, glossodüünia, oksendamisrefleksi vallandumine, stomatiit, ülakõhuvalu, aftoosne stomatiit, neelamisvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Akne, külm higi, kihelus, lööve, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rindkere lihaste ja luustiku valu, liigesevalu, seljavalu, liigesejäikus, lihaste ja luustiku valu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Seisundi halvenemine, ebamugavustunne rindkeres
	Aeg-ajalt	Palavik, gripitaoline haigus, väsimus, songavalu, halb enesetunne, rindkerevalu
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, bakterid või röga mikrosteentide test positiivne

Kõrvaltoimed, mis leidsid aset-ainult-lähteannuse hindamisel (MTT), on dehüdratsioon, väiksem forsseeritud ekspiratoorne mahtuvus (FEV), hüpoksia, diarröa, ülakõhu valud, aftoosne stomatiit, odünofoagia, valud rindkeres ja vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uuringus 301 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 27 (7,1%) patsiendil 378st, uuringus 302 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 18 (5,3%) patsiendil 341st ja uuringus 303 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 25 (5,1%) patsiendil 486st oli positiivne MTT. Uuringus 301 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed mannitooli taluvuse testi ajal köha 20 patsiendil (5,3%), vilistav hingamine / bronhospasm 7 patsiendil (1,9%) ja ebamugavustunne rindkeres 6 patsiendil (1,6%). Uuringus 302 oli kõige sagedam mannitooli taluvuse testi ajal täheldatud kõrvaltoime köha 7 patsiendil (2,1%) ja uuringus 303 oli kõige sagedam mannitooli taluvuse testi ajal täheldatud kõrvaltoime samuti köha 8 patsiendil (1,6%).

Lapsed (vanuses 6...17 aastat)

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüübid ja raskusaste lastel on sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Algannus (6...17 eluaastat)

Kõige sagedam kõrvaltoime lastel, mida on täheldatud Bronchitoli algannuse toime hindamise ajal, on köha (4,8% patsientidest).

Kõige olulisem kõrvaltoime lastel, mis on seotud Bronchitoli kasutamisega algannuse toime hindamise ajal, on bronhospasm.

Terapeutiline annustamisskeem (6...17 eluaastat)

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime Bronchitoli kasutamise ajal on köha. Nende patsientide osakaal, kellel esines köha, oli Bronchitoli rühmas 7,8% ja kontrollrühmas 3,8%.

Kõige olulisem Bronchitoli kasutamisega seotud kõrvaltoime on hemoptüüs.

2. tabel: Kõrvaltoimete sagedus Bronchitoli 3. faasi uuringutes (lähteannuse hindamine ja/või ravifaas) – lapsed (6- kuni 17-aastased).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Uinumisraskused
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Kõrva ja labürindi kahjustuse	Aeg-ajalt	Kõrvavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha, seisundi halvenemine, hemoptüüs, neelu- ja kurguvalu, ebamugavustunne rindkeres, vilistav hingamine, astma produktiivne köha
	Aeg-ajalt	Bronhiit, bronhopneumoonia, düsfoonia, hüperventilatsioon, röga värvuse muutus, kurguärritus, farüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhospasm, düspnoe, rindkerevalu
Seedetrakti häired	Sage	Oksendamine, köhimisjärgne oksendamine
	Aeg-ajalt	Iiveldus, neelamisvalu, oksendamisrefleksi vallandumine
Naha ja nahaaluskoe kahjustuse	Aeg-ajalt	Kihelus, kihelev lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rindkere lihaste ja luustiku valu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Palavik
Uuringud	Sage	Bakterite esinemine rögas

Kõrvaltoimed, mis on aset leidnud vaid-lähteannuse hindamisel (MTT), on bronhospasm, valu rindkeres, odünofaagia ja oksendamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Liiga suure annuse inhaleerimisel võib tundlikel inimestel tekkida bronhide ahenemine. Tugeva köha esinemisel või bronhide ahenemise korral võib manustada beeta₂-agonisti ja vajaduse korral kasutada ka hapnikravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: köha ja külmetuse korral kasutatavad preparaadid, mukolüütilised ained.
ATC-kood: R05CB16

Toimemehhanism

Bronchitol on inhaleeritav hüperosmootne ravim. Ehkki selle täpne toimemehhanism ei ole teada, võib inhaleeritav mannitool muuta lima viskoelastust, suurendada peritsiliaarse vedelikukihi veesisaldust ning soodustada hingamisteedes peetunud sekreeidi mukoosset kliirensit mukotsiliaarse aktiivsuse suurendamise teel. Produktiivne köha võib aidata röga paremini eritada.

Farmakodünaamilised toimed

Annuse-toime seose avatud uuringus DPM-CF-202 oli ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis FEV₁ keskmine (SD) protsentuaalne muutus pärast 400 mg annuse inhaleerimist 8,75% (SD 12,4%) ja pärast 40 mg annuse inhaleerimist -1,569 (SD 9,0%) (p < 0,0001).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Korraldatud on kolm 26-nädalast topeltpimedat, randomiseeritud, paralleelrühmades, kontrollitud III faasi uuringut (DPM-CF-301, DPM-CF-302 ja DPM-CF-303), milles 324 (DPM-CF-301) ja 318 (DPM-CF-302) vähemalt 6-aastast patsienti randomiseeriti suhtes 3 : 2 saama kas inhaleeritavat mannitooli annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või kontrollravimit (inhaleeritav mannitool annuses 50 mg kaks korda ööpäevas). Kolmandas uuringus (DPM-CF-303) randomiseeriti 423 täiskasvanud patsienti suhtes 1 : 1 saama kas inhaleeritavat mannitooli annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või kontrollravimit. Uuringus 301 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 27 (7,1%) patsiendil 378st, uuringus 302 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 18 (5,3%) patsiendil 341st ja uuringus 303 mannitooli taluvuse testi (MTT) läbinud patsientidest 25 patsiendil 486st (5,1%) oli positiivne MTT, mis oli määratletud kas 1) FEV₁ vähenemine > 20% võrreldes lähtetasemega testi keskel (4. etapp) või 2) vähenemine võrreldes lähtetasemega > 20% testi lõpus, kusjuures täheldatud väärtus ei taastunud 15 minuti vältel < 20%, või 3) FEV₁ vähenemine > 50% võrreldes lähtetasemega testi lõpus (6. etapp) või 4) SpO₂ vähenemine < 89%-ni testi ajal. Veel oli kolme uuringu peale kokku 2,8% patsiente (n = 34), kellel mannitooli taluvuse testi ei olnud täielikult läbi viidud ja keda seetõttu ei randomiseeritud.

Uuringu alguses oli keskmine (SD) FEV₁ % eeldatavast uuringus DPM-CF-301 (ohutuse hindamise populatsioon, n = 295) 62,4% (SD: 16,45%) mannitoolirühmas ja 61,4% (SD: 16,13%) kontrollrühmas. Uuringus DPM-CF-302 (n = 305) olid samad tulemused vastavalt 65,24% (SD: 13,90%) ja 64,35% (SD: 15,29%). Uuringus DPM-CF-303 (n = 423) oli eeldatav FEV₁ lähtetaseme % 63,17% (SD: 15,15%) ja 62,98% (SD: 13,65%). Uuringus DPM-CF-301 olid 64,4% patsientidest täiskasvanud ja uuringus DPM-CF-302 49,5%. Uuring DPM-CF-303 vii8di läbi ainult täiskasvanud patsientidega. Uuringus DPM-CF-301 sai 55% patsientidest ravi rhDNAasiga ja uuringus DPM-CF-302 75% ning uuringus DPM-CF-303 67,6%. Inhaleeritavaid antibiootikume sai uuringus DPM-CF-301 55% patsientidest, uuringus DPM-CF-302 56% ja uuringus DPM-CF-303 52%. Kummaski uuringus ei olnud hüpertoonilise soolalahuse samaaegne manustamine lubatud.

Tabelis 3 on esitatud uuringu esmase tulemusnäitaja FEV₁ muutus (ml) võrreldes uuringu alguses esinenud väärtusega modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis (mITT) uuringutes DPM-CF-301, DPM-CF-302 ja DPM-CF-303 (vastavalt n = 269, n = 297 ja n = 423) võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase raviperioodi lõpus nii absoluutväärtusena kui ka suhtelise protsentuaalse muutusena lähteväärtusest.

3. tabel: FEV₁ muutus võrreldes lähtetasemega 26-nädalase raviperioodi lõpus kõigi patsientide ja täiskasvanud patsientide populatsioonis (mITT)

	Raviefekti suuruse hinnang					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-302	
	FEV ₁ (95% usaldusvahemik)	p	FEV ₁ (95% usaldusvahemik)	p	FEV ₁ (95% usaldusvahemik)	p
	Üldpopulatsioon					
	n = 269		n = 297		n = 423	
Absoluutne muutus (ml)	94,5 (46,2; 142,7)	< 0,001	54,1 (-1,97; 110,3)	0,059	54 (8; 100)	0,020
Eeldatav absoluutne muutus (%)	2,4 (0,9; 3,9)	0,001	1,9 (-0,02; 3,8)	0,052	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Eeldatav suhteline muutus (%)	3,5 (1,0; 6,1)	0,007	3,6 (0,3; 6,9)	0,033	2,3 (0,3; 4,2)	0,024
	Täiskasvanute populatsioon					
	n = 171		n = 144		n = 423	
Absoluutne muutus (ml)	108,5 (47,6; 169,4)	< 0,001	85,9 (4,6; 167,3)	0,038	54 (8; 100)	0,020
Eeldatav absoluutne muutus (%)	2,7 (0,9; 4,5)	0,004	2,3 (-0,4; 5,1)	0,095	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Eeldatav suhteline muutus (%)	4,3 (1,1; 7,5)	0,008	5,0 (0,2; 9,8)	0,040	2,3 (0,3; 4,2)	0,024

Märkus: 3 uuringu analüüsimetodites olid teatud erinevused. Uuringus DPM-CF-303 teostati puuduvate andmete mõju arvestamine edasi kantud lähtetaseme tähelduse (BOCF) lähenemist kasutades, samas kui DPM-CF-301 ja DPM-CF-302 puhul mõju arvestamist ei teostatud.

Bronchitoli raviefekt esimese sekundi ekspiratoorsele mahule FEV₁ oli väiksem kui sellel patsientidel alarühmal, kes sai samaaegset rhDNAasi. rhDNAasi kasutajatel uuringus 301 oli FEV₁ suhteline muutus võrreldes lähtetasemega 26-nädalase raviperioodi vältel 2,83% (95% usaldusvahemik: -0,62; 6,27). rhDNAasi mittekasutajatel oli antud näitaja suhteline muutus 4,30% (95% usaldusvahemik: 0,53; 8,07). Uuringus 302 oli suhteline muutus (95% usaldusvahemik) rhDNAasi kasutajatel ning mittekasutajatel vastavalt 3,21 (-0,61; 7,03) ja 4,73 (-1,93; 11,40). Uuringus 303 oli suhteline muutus (95% usaldusvahemik) rhDNAasi kasutajatel ning mittekasutajatel vastavalt 1,30 (-0,91; 3,51) ja 4,45 (0,52; 8,38).

Uuring 303 ei näidanud Bronchitoli paremat raviefekti FEV₁-le naissoost patsientidel, kelle puhul tsüstiline fibroos võib avalduda raskemalt kui meestel põhjustel, mida ei ole täielikult mõistetud. Naistel oli FEV₁ korrigeeritud keskmine muutus Bronchitoli puhul 27 ml ja kontrollrühma puhul 44 ml, mis viitab Bronchitoliga võrreldes kopsufunktsiooni potentsiaalselt madalamale kasule võrreldes kontrollrühmaga, kuigi erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p = 0,480).

Patsientide osakaal uuringus 301, kellel täheldati vähemalt ühte uuringuprotokollis määratletud pulmonaalset ägenemist (vähemalt nelja nahu või sümptomi esinemine pluss intravenoosse antibiootikumi kasutamine), oli mannitoolirühmas 18,1% ja kontrollrühmas 28% (ITT populatsioon). Uuringus 302 täheldati uuringuprotokollis defineeritud pulmonaalset ägenemist 15,2%-l patsientidest mannitoolirühmas ja 19%-l patsientidest kontrollrühmas. Uuringus 303 täheldati uuringuprotokollis

defineeritud pulmonaalset ägenemist 13,4%-l patsientidest mannitoolirühmas ja 13,6%-l patsientidest kontrollrühmas.

Hinnanguline raviefekt FVC osas (keskmine muutus võrreldes lähtetasemega ja 95% usaldusvahemik 26 nädala vältel mITT-populatsioonis) oli 108,78 ml (95% usaldusvahemik: 49,21; 168,35) uuringus 301, 71,4 ml (95% usaldusvahemik: 10,57; 132,13) uuringus 302 ja 40 ml (95% usaldusvahemik: -12; 92) uuringus 303.

Lapsed

Bronchitoli ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ning alla 18-aastastel noorukitel tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuringutes DPM-CF-301 ja 302 oli FEV₁ eeldatav (%) suhteline suurenemine lastel (6–11 a) võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase uuringuperioodi vältel vastavalt 0,44% (95% usaldusvahemik: -5,90; 6,77; n = 43) ja 6,1% (95% usaldusvahemik: -1,28; 13,54; n = 59) (vastavalt p = 0,892 ja p = 0,104).

Noorukitel (12–17 a) oli FEV₁ eeldatav (%) suhteline suurenemine võrreldes kontrollrühmaga 26-nädalase uuringuperioodi vältel vastavalt 3,31% (95% usaldusvahemik: -2,29; 8,90; n = 55) ja 0,42% (95% usaldusvahemik: -5,45; 6,29; n = 94) (vastavalt p = 0,245 ja p = 0,888).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

18 tervel täiskasvanud meessoost vabatahtlikul tehtud uuringus oli mannitooli inhalatsioonipulbri absoluutne biosaadavus võrreldes intravenoosselt manustatud mannitooliga 0,59% ± 0,15.

Mannitooli imendumisekiirus ja -määr pärast manustamist inhalatsioonina oli väga sarnane suukaudse manustamise väärtustega. T_{max} oli pärast manustamist inhalatsioonina 1,5 ± 0,5 tundi.

9 tsüstilise fibroosiga patsiendil (6 täiskasvanut ja 3 noorukit) toimunud uuringus, milles manustati 400 mg inhaleeritavat mannitooli ühekordse annusena (1. päeval) ja edasi sama annus kaks korda ööpäevas 7 päeva vältel (2.–7. päev), olid farmakokineetilised parameetrid täiskasvanutel ja noorukitel sarnased, välja arvatud noorukitel täheldatud pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg (1. päev = 7,29 tundi, 7. päev = 6,52 tundi) võrreldes täiskasvanutega (1. päev = 6,10 tundi, 7. päev = 5,42 tundi). 1. ja 7. päeva kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) võrdlemine näitas, et farmakokineetika on lineaarne ja ajast sõltumatu.

Biotransformatsioon

Väike protsent süsteemselt imendunud mannitoolist metaboliseerub maksas glükogeeniks ja süsihappegaasiks. Rottidel, hiirtel ja inimestel toimunud uuringud on näidanud, et mannitoolil ei ole toksilisi metaboliite. Inhaleeritava mannitooli metabolismiteid ei ole farmakokineetilistes uuringutes uuritud.

Jaotumine

Kopsudesse sadestumise uuringutes on selgunud, et 24,7% inhaleeritud mannitoolist sadestub kopsudes, mis kinnitab selle jaotumist sihtelundisse. Mittekliinilistes toksilisuse uuringutes on selgunud, et kopsudesse inhaleeritud mannitool imendub vereringesse, kusjuures maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1 tunni pärast. Puuduvad andmed, et mannitool akumuleerub organismis, seetõttu ei uuritud farmakokineetilistes uuringutes ka inhaleeritava mannitooli jaotumist organismis.

Eritumine

24-tunnise kogumisperioodi vältel uriiniga eritunud mannitooli kogus oli sarnane inhaleeritud (55%) ja suu kaudu manustamisel (54%). Intravenoossel manustamisel eritub mannitool peamiselt muutumatul kujul glomerulaarse filtratsiooni teel ja 87% manustatud annusest eritub 24 tunni jooksul uriiniga. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli täiskasvanutel seerumis u 4–5 tundi ja uriinis 3,66 tundi.

Lapsed

Bronchitoli ohutus ja efektiivsus lastel ning 6–18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud.

12–17-aastaste patsiendipopulatsiooni piiratud andmed näitavad, et inhaleeritava mannitooli farmakokineetilised parameetrid on sarnased täiskasvanute populatsiooni omadega. Andmed alla 12-aastaste laste kohta puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Isastel rottidel täheldati pärast 13-nädalast inhaleeritava mannitooli manustamist vereringes olevate lümfotsüütide suuremat sisaldust ja mandibulaarsete lümfisõlmede plasmatsütoosi selliste annuste korral, mis ületasid 9,3 korda maksimaalse lubatava annuse. Lümfotsüütide suurem sisaldus oli kontrollväärtuste piires, ei progresseerunud ning möödus täielikult uuringu elusfaasi lõpuks ja pärast ravi lõpetamist. Seda toimet ei täheldatud ühelgi teisel loomaliigil ja see ei põhjustanud kliinilisi nähte.

Koortel täheldati nii inhaleeritava mannitooli väikeste kui ka suurte annuste manustamise ajal ja kohe pärast manustamist köha esinemissageduse suurenemist. Annuste korral, mis ületasid maksimaalset terapeutilist annust üle 13 korra, ei täheldatud raviga seotud kõrvaltoimeid.

Standardsetes genotoksilisuse uuringutes ei leitud mannitoolil mutageenseid ega genotoksilisi toimeid.

Isoleeritud veise silmatestis ega manustamisel küüliku silmadesse ei täheldatud mannitoolil ärritavat toimet.

Mannitooli manustamisel koos toiduga ($\leq 5\%$) hiirtele ja rottidele 2 aasta vältel ei täheldatud kartsinogeenset toimet. Inhaleeritava mannitooliga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole inhaleeritava mannitooliga toimunud. Uuringutes, mis on tehtud mannitooli teiste manustamisviiside korral, ei ole täheldatud kahjulikke toimeid hiirte, rottide ja hamstrite loodete elulemusele ega rottide ja hiirte embrüote ning loodete arengule.

Reproduktsiooniuuringuid loomadel ei ole inhaleeritava mannitooliga tehtud. Suu kaudu manustatud mannitooli uuringutes ei ole hiirtel ja rottidel täheldatud teratogeenseid toimeid kuni 1,6 g/kg annuste korral ega hamstritel kuni 1,2 g/kg annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Visake inhalaator ja kork üks nädal pärast esimest kasutamist ära.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Niiskuse eest kaitsmiseks säilitada alati blistrites ja võtta blistrit välja alles vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendatud kahekordsest alumiiniumist/PVC-st/PVC-st/alumiiniumist blistritesse ja väliskarpi, mis sisaldavad alg- või raviannuseks vastavalt 10 või 280 kapslit.

Algannuse karbis on 1 blister (10 kapslit) ja inhalaator.

2-nädalase raviperioodi karp sisaldab 28 blistrit (igas 10 kapslit) ja 2 inhalaatorit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/760/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. aprill 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. jaanuar 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – ALGANNUSE PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber, kõvakapslis
mannitool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg mannitooli.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber, kõvakapslis.

10 kõvakapslit ja 1 inhalaator.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Algannus tuleb manustada meditsiinilise järelevalve all ja kopsutalitlust jälgides.

Kasutada arsti juhiste järgi.

Inhalaatori kasutusjuhend on pakendi infolehel.

Kapslid sisaldavad suukaudse inhalatsiooni pulbrit, mis manustatakse komplekti inhalaatori abil.

Kapsli tohib blistrist välja võtta alles vahetult enne kasutamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult inhalatsiooniks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapsleid ei tohi neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida tablette kuni kasutamiseni originaalblistris.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/760/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bronchitol 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 2-NÄDALASE RAVIPERIOODI PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber, kõvakapslis
mannitool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg mannitooli.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber, kõvakapslis.

2-nädalase raviperioodi pakend, mis sisaldab 280 kõvakapslit ja 2 inhalaatorit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kasutada arsti juhiste järgi.

Inhalaatori kasutusjuhend on pakendi infolehel.

Kapslid sisaldavad suukaudse inhalatsiooni pulbrit, mis manustatakse komplekti inhalaatori abil.

Kapsli tohib blistrist välja võtta alles vahetult enne kasutamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult inhalatsiooniks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapsleid ei tohi neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida tablette kuni kasutamiseni originaalblistris.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/760/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bronchitol 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber, kõvakapslis
Mannitool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmaxis

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bronchitol 40 mg, inhalatsioonipulber kõvakapslis Mannitool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bronchitol ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bronchitoli kasutamist
3. Kuidas Bronchitoli kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bronchitoli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bronchitol ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Bronchitol?

Bronchitoli toimeaine mannitool on aine, mis lahustab röga.

Milleks Bronchitoli kasutatakse?

Bronchitoli kasutatakse vähemalt 18-aastastel täiskasvanutel. Koos Bronchitoliga peate jätkama ka oma tavapäraste tsüstilise fibroosi ravimite kasutamist.

Kuidas Bronchitol toimib?

Bronchitoli inhaleeritakse kopsudesse tsüstilise fibroosi lisaravina. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mis mõjutab kopse, soolt ja kõhunääret ning nendes erituvaid vedelikke, näiteks lima ja seedevedelikke.

Bronchitol suurendab hingamisteede pinnal ja limas oleva vee hulka. See aitab kopsudel lima kergemini eritada. Samuti aitab see parandada kopsude seisundit ja hingamistalitlust. Kõige selle tulemusel võib tekkida produktiivne ehk eritisege kõha, mis aitab lima kopsudest eemaldada.

2. Mida on vaja teada enne Bronchitoli kasutamist

Ärge kasutage Bronchitoli

- kui olete selle ravimi toimeaine või mis tahes koostisosa suhtes allergiline;
- kui te olete tundlik mannitooli suhtes. Enne ravi alustamist Bronchitoliga kontrollib teie arst, ega teie hingamisteed ei ole mannitooli suhtes liiga tundlikud. Kui te olete mannitooli suhtes liiga tundlik, siis teie hingamisteed ahenevad ja teil on seetõttu raskem hingata.

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta (või kui te ei ole selles kindel), siis pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on astma;
- kui te olete kunagi köhinud verd või verist röga;

- kui teil on raskekujuline tsüstiline fibroos, eelkõige kui kopsutalitlus on ühe sekundi jooksul välja hingatava forsseeritud ekspiratoorse mahu (FEV₁) järgi hinnatuna vähem kui 30%.

Inhaleeritavad ravimid võivad põhjustada ebamugavustunnet rindkeres ja vilistavat hingamist, mis võib tekkida kohe pärast ravimi manustamist. Teie arst aitab teil esimese Bronchitoli annuse manustada ja kontrollib enne manustamist, manustamise ajal ja pärast manustamist teie kopsutalitlust. Arst võib teil paluda enne Bronchitoli manustamist võtta teisi ravimeid, näiteks bronhodilataatorit (bronhe laiendavat ravimit).

Inhaleeritavad ravimid võivad põhjustada kõha ja see võib esineda ka Bronchitoli kasutamisel. Rääkige arstile, kui kõha püsib või kui tunnete selle pärast muret.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohiks Bronchitoli kasutada, sest selle patsiendirühma kohta on vähe andmeid.

Muud ravimid ja Bronchitol

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Bronchitoli kasutamise ajal võite jätkata oma tsüstilise fibroosi ravimite kasutamist, samuti võtta edasi inhaleeritavaid antibiootikume (näiteks tobramütsiini ja naatriumkolistimetaati). Kui te ei ole kindel, siis rääkige enne Bronchitoli kasutamist oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Raseduse ajal tuleb selle ravimi kasutamist vältida.
- Kui te imetate last või plaanite last imetada, rääkige enne selle ravimi kasutamist oma arstiga. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bronchitol ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ega seadmete ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Bronchitoli kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te pole kindel, küsige nõu arstilt või apteekrilt.

Enne Bronchitoli kasutamist manustage alati bronhodilataatorit.

Kui palju Bronchitoli kasutada?

Vähemalt 18-aastased täiskasvanud

Algannus

Enne Bronchitoli-ravi määramist aitab teie arst teil manustada esimese Bronchitoli annuse ja kontrollib igas manustamisetapis teie kopsutalitlust, et veenduda, et te ei ole mannitooli suhtes ülitundlik.

Esimene annus manustatakse 4 etapis:

1. etapp – 1 kapsel (40 mg)
2. etapp – 2 kapslit (80 mg)
3. etapp – 3 kapslit (120 mg)
4. etapp – 4 kapslit (160 mg)

Kokku olete te sel teel lõpuks manustanud 10 kapslit (400 mg), mis vastab teie tavalisele annusele.

Raviannus (2-nädalase raviperioodi pakend)

- Kasutage Bronchitoli iga päev.
- Tavaline annus on 10 kapslit (400 mg) inhaleerituna hommikul ja 10 kapslit (400 mg) õhtul.
- Õhtune annus tuleb manustada vähemalt 2–3 tundi enne magamaminekut.
- Parema tulemuse saamiseks inhaleerige kõik kapslid järjest nii, et inhaleerimiskordade vahele jääks võimalikult vähe aega.

Ravimi kasutamise järjekord

Kasutage Bronchitoli osana igapäevasest ravist. Kui arst ei ole teile öelnud teisiti, siis on ravimite manustamise soovitatav järjekord selline:

- Manustage bronhodilataator.
- Oodake 5–15 minutit.
- Manustage Bronchitol enne füsioteraapiat, kui see kuulub teie raviskeemi.
- Manustage alfadornaas (Pulmozyme), kui see kuulub teie raviskeemi.
- Manustage inhaleeritavad antibiootikumid, kui need kuuluvad teie raviskeemi.

Kuidas ravimit kasutada?

- Bronchitoli kapslites sisalduv pulber hingatakse sisse (inhaleeritakse) inhalaatori abil. Kapslid on mõeldud ainult inhaleerimiseks ja neid ei tohi alla neelata.
- Kapslites olev pulber tuleb inhaleerida pakendis oleva inhalaatori abil.
- Kasutage iga nädal uut inhalaatorit.
- Kõik kümme kapslit tuleb inhalaatorisse panna ükshaaval.
- Inhaleerige kapsli sisu inhalaatori abil ühe või kahe sissehingamisega.

Inhalaatori kasutusjuhend on pakendi infolehe lõpus.

Kui te kasutate Bronchitoli rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et olete kasutanud liiga palju ravimit, siis pöörduge kohe oma arsti poole. Teil võib

- olla tunne, et te ei saa hingata;
- esineda vilistav hingamine;
- olla tugev köha.

Sellisel juhul võib arst anda teile hapnikku ja ravimeid, mis aitavad teil hingata.

Kui te unustate Bronchitoli kasutada

- Kui te unustasite annuse manustada, siis tehke seda niipea, kui see teile meenub, ja jätkake seejärel tavapärasest kasutamisest. Kui te peate varsti manustama juba järgmise annuse, siis jätkake ununenud annus lihtsalt vahele.
- Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Bronchitoli kasutamise

Kui te lõpetate Bronchitoli kasutamise, siis võivad teie sümptomid süveneda. Ärge lõpetage Bronchitoli kasutamist enne arstiga nõu pidamata, ka juhul, kui te tunnete ennast paremini. Arst ütleb teile, kui kaua te seda ravimit kasutama peate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Bronchitoli kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad järgmised rasked kõrvaltoimed:

- Hingamisraskus, mis võib olla tingitud hingamisteede ahenemisest, astmasümptomite halvenemisest või vilisevast hingamisest. See esineb sageli, st kuni 1 inimesel 10st.
- Vere köhimine või vere esinemine rögas. See esineb sageli.

Teatage kohe arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- Tugev köha. See esineb sageli.
- Sümptomite süvenemine. See esineb sageli.

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- Köha
- Ebamugavustunne rindkeres
- Peavalu
- Valu suu tagaosas ja kurgus ning ebamugavustunne neelamisel
- Oksendamine, köhimisjärgne oksendamine

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- Põletav tunne või valu keeles
- Tsüstilise fibroosiga seotud diabeet
- Valu rindkeres ja kõhus
- Häälemuutused
- Külma higi
- Hingamisteede kinnisus
- Vedelikukaotus (dehüdratsioon)
- Isutus
- Kõhulahtisus
- Kõrvavalu
- Väsimus
- Peapööritus
- Iiveldus
- Halb enesetunne
- Gripitaoline seisund koos palavikuga
- Kõhupuhitus
- Kõrvetised
- Songavalu
- Sage ja sügav hingamine (hüperventilatsioon)
- Kihelus, lööve, akne
- Liigesejäikus ja liigesevalu
- Mõtlemishäired
- Suuhaavandid
- Hingamisteede nakkus
- Ninavoolus
- Bakterid rögas
- Kurguärritus
- Unehäired
- Suuõõne seeninfektsioon (soor)
- Kusepidamatus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bronchitoli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitsmiseks.

Pärast blistrist väljavõtmist tuleb kapsel kohe ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bronchitol sisaldab

Toimeaine on mannitool. Iga kapsel sisaldab 40 mg mannitooli. Keskmise inhaleeritav annus ühe kapsli kohta on 32,2 mg.

Kuidas Bronchitol välja näeb ja pakendi sisu

Bronchitol on inhalatsioonipulber, mis on pakendatud kõvakapslitesse. Bronchitoli 40 mg inhalatsioonipulbri kõvakapslid sisaldavad valget või peaaegu valget pulbrit, mis on pakendatud läbipaistvatesse värvitutesse kõvakapslitesse, millele on trükitud tähis „PXS 40 mg“. Pulber inhaleeritakse pakendis oleva inhalaatori abil kopsudesse.

Bronchitoli algannuse pakendis on üks blister 10 kapsliga ja inhalaator. Algannuse pakendit kasutab arst algannuse toime hindamiseks.

Üks 2-nädalase raviperioodiks Bronchitoli pakend sisaldab 28 blistrit 10 kapsliga (kokku 280 kapslit) ja 2 inhalaatorit. 2-nädalase raviperioodi pakendit kasutatakse tavaliseks raviks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

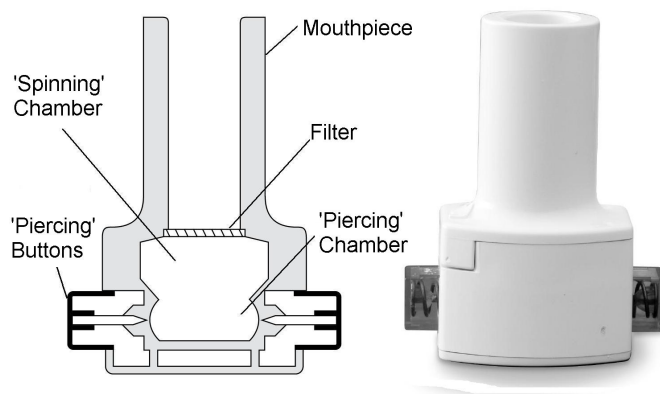
Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Kuidas kasutada inhalaatorit?

Inhalaator on kujutatud järgmisel fotol. Bronchitoli kapsleid tohib kasutada ainult pakendis oleva inhalaatoriga.



Mouthpiece – huulik

Spinning chamber – pöörlemiskamber

Filter – filter

Piercing buttons – kapsli läbistamise nupud

Piercing chamber – kapsli läbistamise kamber

Inhalaator

Allpool on sammhaaval selgitatud, kuidas inhalaatorit kasutada. Juhendi lõpul on lisasoovitusi.

1. Eemaldage kork

- Hoidke mõlema käega inhalaatorit püstasendis ja eemaldage kork.



2. Avage inhalaator

- Hoidke inhalaatori põhjast ühe käega kinni.
- Hoidke inhalaatorit põhjast, et te ei vajutaks kogemata kapsli läbistamise nuppudele.
- Inhalaatori avamiseks keerake huulikut inhalaatoril oleva noole suunas.



3. Pange kapsel inhalaatorisse

- Veenduge, et teie käed on kuivad.
- Seejärel võtke kapsel blistrist välja (võtke kapsel välja alles vahetult enne kasutamist).
- Asetage kapsel inhalaatori põhjas olevasse piklikku uurdesse.



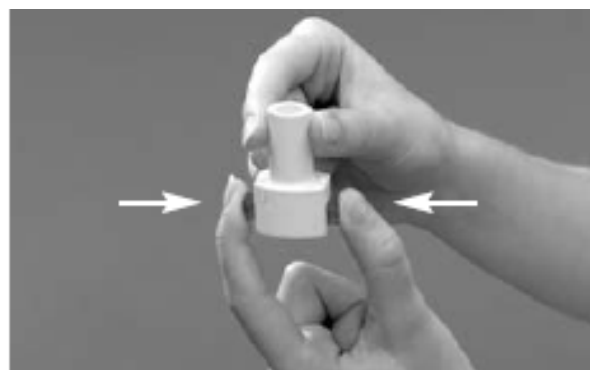
4. Sulgege inhalaator

- Hoidke inhalaator püstasendis.
- Seejärel keerake huulik klõpsuga kinni.



5. Läbistage kapsel

- Kui kapsel on läbistatud, saate kapslis olevat pulbrit sisse hingata. Kapsli läbistamine tähendab inhalaatoris olevasse kapslisse aukude tegemist.
- Hoidke inhalaatorit püstasendis, vajutage korraka inhalaatori mõlemal küljel olevale kapsli läbistamise nupule ja laske need lahti. Tehke seda ainult üks kord. Kui kapslit läbistada mitu korda, võib kapsel praguneda või puruneda.



6. Valmistuge inhalatsiooniks

- Kallutage inhalaatorit nii, et huulik oleks suunatud veidi allapoole.
- Nii liigub kapsel ettepoole pöörlemiskambris.
- Hoidke inhalaator veidi kaldu ja hingake sügavalt välja (kuid mitte inhalaatorisse).



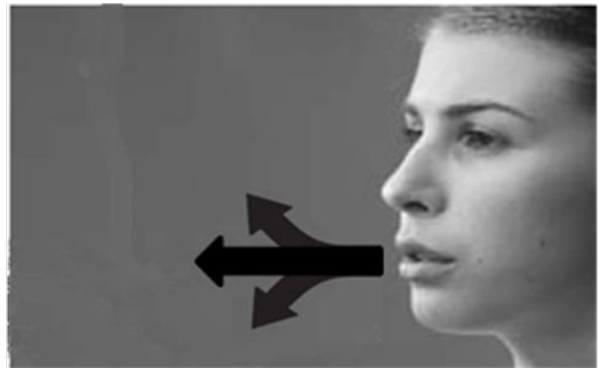
7. Inhaleerige ravim

- Kallutage pea veidi tahapoole.
- Hoidke inhalaatorit allapoole kallutatuna, asetage inhalaator suhu ja sulgege huuled tihedalt ümber huuliku.
- Hingake sügavalt suu kaudu sisse nii, et kopsud täituksid õhuga – seejärel hoidke umbes 5 sekundit hinge kinni. Sissehingamisel kostab inhalaatorist klõbin, mille tekitab inhalaatoris pöörlev kapsel. Kui seda ei kosta, siis võib kapsel olla inhalaatorisse kinni jäänud.
- Kui te ei kuule klõbinat, siis hoidke inhalaatorit huulikuga allapoole ja koputage kõvasti inhalaatori põhjale. Ärge vajutage kapsli vabastamiseks läbistamise nuppe. Korrake annuse manustamiseks inhaleerimist.



8. Hingake välja

- Võtke inhalaator suust välja.
- Hingake välja ja siis hingake edasi nagu tavaliselt.



9. Kontrollige kapslit

- Kontrollige, kas kapsel on tühi. Kapsel peab tühjenemiseks inhalaatoris pöörlema. Kui kapsel ei ole tühi, siis korrake samme 6–8.



10. Võtke kasutatud kapsel välja

- Keerake inhalaator tagurpidi, koputage selle põhjale ja visake tühi kapsel ära.

11. Korrake iga kapsliga samme 3–10

- Korrake eespool kirjeldatud samme kõigi 10 kapsliga.
- Parema tulemuse saamiseks inhaleerige kõik Bronchitoli kapslid järjest.

Lisateave inhalaatori hoolduse kohta

- Hoidke inhalaator kuiv ja kasutage inhalaatorit ainult kuivade kätega.
- Ärge kõhige ega hingake inhalaatorisse.
- Ärge võtke inhalaatorit koost lahti.
- Ärge asetage kapslit inhalaatori huulikusse.
- Ärge jätke kasutatud kapslit inhalaatorisse.
- Kasutage iga nädal uut inhalaatorit.
- Kui inhalaator puruneb, siis kasutage teist inhalaatorit ja teatage sellest arstile.

Inhalaatori puhastamine

Enamasti püsib inhalaator 7 päeva töökorras ja annab õige ravimiannuse, ilma et seda peaks vahepeal puhastama. Vajaduse korral saab inhalaatorit puhastada nii:

1. Veenduge, et inhalaator on tühi.
2. Peske inhalaatorit sooja veega, nii et huulik on avatud.
3. Raputage inhalaatorit nii kaua, kuni inhalaatori sees ei ole enam suuri veepiisku.
4. Laske inhalaatoril õhu käes ära kuivada. Pange see külili ja jätke huulik lahti.
5. Laske inhalaatoril täielikult kuivada, see võib kesta kuni 24 tundi. Kuivamise ajal kasutage teist inhalaatorit.

IV lisa

Müügiloa(de) tingimuste muutmise teaduslikud järeldused ja alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet mannitooli (näidustatud tsüstilise fibroosi korral) perioodiliste ohutusaruannete (PSUR-ide) kohta, on PRACi teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades olemasolevaid andmeid bronhospasmi, hemoptüüsi ja kõhaga seotud tagajärgede riski kohta ning viimase kümnendi jooksul omandatud tagantjärele tarkust mannitooli (näidustatud tsüstilise fibroosi korral) ohutusprofiili kohta ja seda, et täiendavates riski minimeerimise meetmetes (aRMM) sisalduv teave kajastub ka ravimi omaduste kokkuvõttes, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et aRMM võib II.D lisast kustutada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et mannitooli (näidustatud tsüstilise fibroosi korral) sisaldavate toodete müügilubade tingimusi tuleks vastavalt muuta.

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel läbivaatamist nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusel alustega.

Müügiloo(de) tingimuste muutmise alused

Mannitooli (näidustatud tsüstilise fibroosi korral) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et mannitooli (näidustatud tsüstilise fibroosi korral) sisaldava(te) ravimpreparaadi(de) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse kavandatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib müügiloo(de) tingimusi muuta.